

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA

**“EXPERIENCIA CLINICA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

TESIS QUE PRESENTA

**DR. OSCAR EDMUNDO DIAZ DE LEON SALAZAR**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN**

**GASTROENTEROLOGIA**

**ASESOR CLINICO DE TESIS: DRA ROSALBA MORENO  
ASESOR ESTADISTICO DE TESIS: DRA. NAYELI X. ORTIZ OLVERA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DOCTORA  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EM SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA  
**MARGARITA DEHESA VIOLANTE**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA  
PROFESOR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA  
**ROSALBA MORENO ALCANTAR**  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA  
PROFESOR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA **01/09/2010**

**Estimado NAYELI XOCHQUETZAL ORTIZ OLVERA**

**P R E S E N T E**

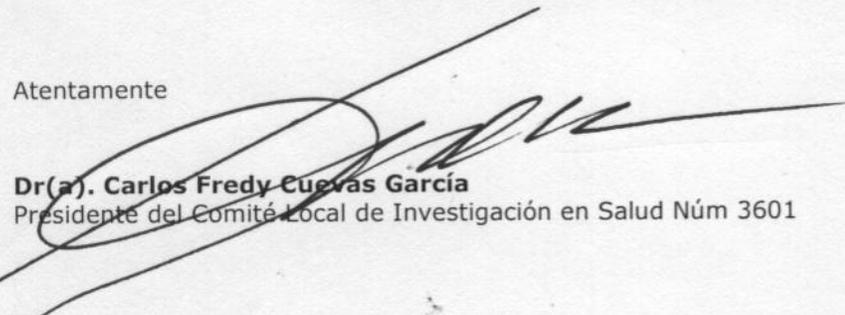
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARCINOMA HEPATOCELULAR: ESTUDIO TRANSVERSAL**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen emitido es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

<b>No. de Registro</b>
<b>R-2010-3601-102</b>

Atentamente

  
**Dr(a). Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**IMSS**

**REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

Delegación: SUR DEL DISTRITO FEDERAL

Unidad de adscripción: UMAE HE CMNSXXI

Autor:

Apellido Paterno: DIAZ DE LEON

Apellido Materno: SALAZAR

Nombre: OSCAR EDMUNDO

Matrícula: 99253717

Especialidad: GASTROENTEROLOGIA

Fecha Graduación: 28/02/2011

Asesor Clínico

Apellido Paterno: MORENO

Apellido Materno: ALCANTAR

Nombre: ROSALBA

Matrícula: 10681639

Especialidad: GASTROENTEROLOGIA

Registro: R-2010-3601-102

Asesor Metodológico

Apellido Paterno: ORTIZ

Apellido Materno: OLVERA

Nombre: NAYELI XOCHIQUETZAL

Matrícula: 99375202

Especialidad: GASTROENTEROLOGIA

Registro: R-2010-3601-102

Título de la tesis:

EXPERIENCIA CLINICA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Resumen:

**Introducción:** En nuestro país el Carcinoma Hepatocelular (CHC) es cada vez más frecuente por lo que es necesario conocer las características de estos pacientes para poder planificar estrategias en nuestro medio y ofrecer no solo un mejor tratamiento, sino establecer posibles medidas preventivas. **Objetivos:** Describir las características generales de los pacientes con CHC, determinar el manejo actual realizado en nuestra institución considerando su sobrevida y determinar la mortalidad. **Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Especialidades CMN SXXI, todos los pacientes se evaluaron bajo el mismo protocolo. Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de CHC que acudieron por 1era vez y/o subsecuentes a nuestro hospital en un periodo de 1 año. Se incluyeron solo aquellos pacientes mayores de 18 años, con un seguimiento mínimo de 3 meses en la consulta externa del servicio de Gastroenterología y que contaron con todos los datos para su evaluación. Se evaluaron características demográficas, clínicas, bioquímicas de la enfermedad hepática y del tumor. La parte radiológica se interpretó por un solo médico radiólogo experto. El diagnóstico se baso en los criterios actuales de la asociación americana para el estudio del hígado. Los resultados se expresaron en medianas (rangos), media ( $\pm$ DE), proporciones y tasas. Se utilizo prueba de  $\chi^2$  y análisis de varianzas para comparar grupos. Valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos. **Resultados:** Se encontraron 65 pacientes con CHC en un periodo de un año. La edad promedio fue de 61 años con una mediana de 50. Predominaron las mujeres con un total de 43 (66%) y 22 (44%) hombres. Sesenta y dos pacientes eran cirróticos. La etiología más frecuente fue por virus de hepatitis C (VHC) en un 65% (42), cirrosis criptogénica en un 15% (10), alcohol en un 5%, virus de hepatitis B (VHB) en un 3%, esteatohepatitis no alcohólica en un 3% y el resto por combinaciones. En el 45% (29) la enfermedad tuvo una presentación asintomática; en el resto de los casos el síntoma de presentación fue dolor abdominal con 36%(13) y sólo un 17%(6) presentó hemorragia variceal. Respecto a los pacientes con VHC la evolución de la infección fue de 34 años desde la exposición del virus hasta el diagnóstico del CHC; de éstos, 16 pacientes recibieron tratamiento antiviral y 2 tuvieron respuesta viral sostenida, desarrollando el CHC en un promedio de 8 años después del tratamiento. El genotipo 1 fue el más frecuente 77% (36), seguido del genotipo 2 en 21% (10). Veinticinco pacientes se presentaron en etapa A del sistema de clasificación y tratamiento de la clínica de Barcelona, 27 pacientes en etapa C y D, y 6 en etapa cero. Sólo el 44% (22) presentaron AFP arriba de 400 ng/ml. Veintisiete pacientes recibieron algún tratamiento, 23 de ellos aun viven con una sobrevida de 15 meses y 38 no recibieron tratamiento, de ellos 15 fallecieron y los restantes presentan una sobrevida de 8 meses. El tratamiento más utilizado es la quimioembolización con una sobrevida de 8 meses, pero el tratamiento combinado y la resección presentan una sobrevida de 25 meses. La mortalidad de los pacientes es de 29%. **Conclusiones:** Nuestra población muestra un predominio de mujeres mayores de 60 años con VHC en etapas avanzadas de la enfermedad; los tratamientos realizados demostraron mejorar la sobrevida por 7 meses.

Palabras Clave:

1) CARCINOMA                      2) HEPATOCELULAR                      3) \_\_\_\_\_  
 4) \_\_\_\_\_                      5) \_\_\_\_\_ Pags. 59 Ilus. 1

( Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada )  
 ( Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica )

Tipo de Investigación: \_\_\_\_\_

Tipo de Diseño: \_\_\_\_\_

Tipo de Estudio: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a toda la gente que me rodea.

Primeramente a mi familia por el apoyo que siempre me ha brindado incondicional, en especial a mi padre que siempre ha sido un gran ejemplo de vida en todos los aspectos, a mi mamá por su amor, personalidad, carisma y apoyo que la caracteriza siendo junto con mi papá los mejores en este universo.

Sin duda mis dos hermanos; Roberto y Juan Carlos que son únicos y necesarios para que esta familia esté llena de vida, triunfos, amor y felicidad.

Ahora ya más grande junto con Camile y Mateo que nos complementan y nos hacen más fuertes, felices y completos.

A todos a mis compañeros del hospital que en estos tres años han sido como otra familia que en los momentos difíciles me han apoyado

A mis maestros y ahora amigos que nunca olvidare ya que esta etapa es una de las más importantes de mi vida, en especial a la Dra. Rosalba Moreno Alcantar, a la Dra. Nayeli Ortiz Olvera y a la Dra Margarita Dehesa Violante por apoyarme con sus conocimientos y experiencia para la realización de esta tesis.

A mis mejores amigos Luis y Ofelia que tal vez son los que han vivido estos últimos años más de cerca los momentos difíciles y mejores de la residencia, además de su apoyo, comprensión y paciencia para la realización de este trabajo.

A mi amiga Paola que me ayudo con algunos detalles estadísticos y técnicos de la tesis

A la asistente médica Rosy por el apoyo con los expedientes clínicos

A Paty y Juan Pablo por escucharme y por saber cómo y cuándo decirme esos tan valiosos consejos

Y también a Dios que me dio la vida, salud y la oportunidad de ser un médico exitoso para poder trabajar y realizarme profesionalmente para ser aun más feliz cada día.

Gracias a todos

**DATOS DEL ALUMNO**

1.- DATOS DEL ALUMNO	
<b>APELLIDO PATERNO:</b>	<b>DIAZ DE LEON</b>
<b>APELLIDO MATERNO:</b>	<b>SALAZAR</b>
<b>NOMBRES:</b>	<b>OSCAR EDMUNDO</b>
<b>TELEFONO:</b>	<b>014448176085</b>
<b>UNIVERSIDAD:</b>	<b>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO</b>
<b>CARRERA:</b>	<b>MEDICINA GENERAL</b>
<b>ESPECIALIDAD:</b>	<b>GASTROENTEROLOGIA</b>
<b>No DE CUENTA</b>	<b>508223880</b>
2.- DATOS DEL ASESOR CLINICO	
<b>APELLIDO PATERNO:</b>	<b>MORENO</b>
<b>APELLIDO MATERNO:</b>	<b>ALCANTAR</b>
<b>NOMBRE:</b>	<b>ROSALBA</b>
3.- DATOS DEL ASESOR ESTADISTICO	
<b>APELLIDO PATERNO:</b>	<b>ORTIZ</b>
<b>APELLIDO MATERNO:</b>	<b>OLVERA</b>
<b>NOMBRES:</b>	<b>NAYELI XOCHQUETZAL</b>
4.- DATOS DE LA TESIS	
<b>NOMBRE</b>	<b>EXPERIENCIA CLINICA EN CARCINOMA HEPATOCELULA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL</b>
<b>No de PAGINAS</b>	<b>59</b>
<b>AÑO</b>	<b>2011</b>

## INDICE

Resumen .....	8
Marco Teórico .....	9
Vigilancia y diagnostico .....	10
Sistema de Estadificación .....	14
Justificación .....	16
Planteamiento del Problema .....	17
Objetivos .....	18
Material y métodos .....	19
Procedimientos .....	22
Análisis Estadístico .....	24
Consideraciones éticas .....	26
Cronograma y recursos .....	26
Resultados .....	27
Discusión .....	43
Conclusiones .....	47
Referencias .....	48
Anexos .....	51

## RESUMEN

### EXPERIENCIA CLINICA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

**Autor principal:** Oscar Edmundo Díaz de León Salazar \*

**Correo:** [oscardiazdeleon@hotmail.com](mailto:oscardiazdeleon@hotmail.com)

**Coautores:** Rosalba Moreno Alcantar, Nayeli X Ortiz Olvera, Miriam Zavala Pérez\* Margarita Dehesa Violante.

**Adscripción:** Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepulveda G" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Departamento de Gastroenterología. México, DF

**Introducción:** En nuestro país el Carcinoma Hepatocelular (CHC) es cada vez más frecuente por lo que es necesario conocer las características de estos pacientes para poder planificar estrategias en nuestro medio y ofrecer no solo un mejor tratamiento, sino establecer posibles medidas preventivas.

**Objetivos:** Describir las características generales de los pacientes con CHC, determinar el manejo actual realizado en nuestra institución considerando su sobrevida y determinar la mortalidad.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Especialidades CMN SXXI, todos los pacientes se evaluaron bajo el mismo protocolo. Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de CHC que acudieron por 1era vez y/o subsecuentes a nuestro hospital en un periodo de 1 año. Se incluyeron solo aquellos pacientes mayores de 18 años, con un seguimiento mínimo de 3 meses en la consulta externa del servicio de Gastroenterología y que contaron con todos los datos para su evaluación. Se evaluaron características demográficas, clínicas, bioquímicas de la enfermedad hepática y del tumor. La parte radiológica se interpretó por un solo médico radiólogo experto. El diagnóstico se basó en los criterios actuales de la asociación americana para el estudio del hígado. Los resultados se expresaron en medianas (rangos), media ( $\pm$ DE), proporciones y tasas. Se utilizó prueba de  $\chi^2$  y análisis de varianzas para comparar grupos. Valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

**Resultados:** Se encontraron 65 pacientes con CHC en un periodo de un año. La edad promedio fue de 61 años con una mediana de 50. Predominaron las mujeres con un total de 43 (66%) y 22 (44%) hombres. Sesenta y dos pacientes eran cirróticos. La etiología más frecuente fue por virus de hepatitis C (VHC) en un 65% (42), cirrosis criptogénica en un 15% (10), alcohol en un 5%, virus de hepatitis B (VHB) en un 3%, esteatohepatitis no alcohólica en un 3% y el resto por combinaciones. En el 45% (29) la enfermedad tuvo una presentación asintomática; en el resto de los casos el síntoma de presentación fue dolor abdominal con 36% (13) y sólo un 17% (6) presentó hemorragia variceal. Respecto a los pacientes con VHC la evolución de la infección fue de 34 años desde la exposición del virus hasta el diagnóstico del CHC; de éstos, 16 pacientes recibieron tratamiento antiviral y 2 tuvieron respuesta viral sostenida, desarrollando el CHC en un promedio de 8 años después del tratamiento. El genotipo 1 fue el más frecuente 77% (36), seguido del genotipo 2 en 21% (10). Veinticinco pacientes se presentaron en etapa A del sistema de clasificación y tratamiento de la clínica de Barcelona, 27 pacientes en etapa C y D, y 6 en etapa cero. Sólo el 44% (22) presentaron AFP arriba de 400 ng/ml. Veintisiete pacientes recibieron algún tratamiento, 23 de ellos aun viven con una sobrevida de 15 meses y 38 no recibieron tratamiento, de ellos 15 fallecieron y los restantes presentan una sobrevida de 8 meses. El tratamiento más utilizado es la quimioembolización con una sobrevida de 8 meses, pero el tratamiento combinado y la resección presentan una sobrevida de 25 meses. La mortalidad de los pacientes es de 29%.

**Conclusiones:** Nuestra población muestra un predominio de mujeres mayores de 60 años con VHC en etapas avanzadas de la enfermedad; los tratamientos realizados demostraron mejorar la sobrevida por 7 meses.

## MARCO TEORICO

En los últimos 10 años se ha incrementado la incidencia del Carcinoma hepatocelular (CHC) en diversos países, a pesar del descenso significativo en la incidencia de otros tumores. A nivel mundial, el CHC es el tumor maligno más frecuente en órgano sólido, representa el quinto tumor más frecuente en hombres y el octavo en mujeres. Las tasas de supervivencia a 5 años son bajas y representa la tercera causa de muerte relacionada al cáncer en el mundo después de pulmón y estomago. <sup>1-6</sup>

Actualmente se diagnostican más de 500,000 casos nuevos al año, con una incidencia mundial ajustada a la edad de 5.5 -14.9 tumores por 100,000 habitantes. En EEUU, la incidencia del CHC es mayor en hombres jóvenes de ascendencia asiática y se incrementa al doble en los hispanos blancos y más de cuatro veces en los pacientes caucásicos (11 vs 2.6 por 100,000 por año).<sup>1</sup>

Tanto la incidencia como la etiología del CHC varían de acuerdo a la región geográfica, en Asia del este y en el sureste de África se reporta la incidencia más alta del mundo. La gran mayoría se relacionan a la infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) seguida de la infección por virus de hepatitis C (VHC).<sup>2</sup> En Latinoamérica y en los países en desarrollo la incidencia se ha incrementado, en México representa la decimonovena causa de muerte en la población general y se asocia a cirrosis principalmente de etiología viral.<sup>7</sup> En la última década en México se reportó al cáncer y la cirrosis hepática (CH), como la 3a y 7ma causa de muerte general, con una tasa de 53.6 y 20 por 100,000 habitantes/año, respectivamente. El diario oficial del Sistema Nacional de Salud indicó una mortalidad de 0.87 por 100,000 habitantes/ año como causa de muerte por CHC<sup>8</sup>. El carcinoma hepatocelular es un tumor poco común en México, corresponde al 1.4% de todas las neoplasias malignas y la incidencia en series de autopsias es de 0.56 a 1.2 %.<sup>9-13</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha estimado que aproximadamente un 80% de los pacientes con hepatitis C aguda desarrollara hepatitis crónica; de estos el 20% desarrollara cirrosis y de 0.4- 2.5% evolucionara a CHC. <sup>14</sup>

La cirrosis es el factor más importante para desarrollar el CHC, con una incidencia anual del 1.4 a 3.3 %, es independiente de la etiología<sup>15</sup>. La hepatitis crónica por virus B y C son las principales causas, por lo tanto la incidencia de CHC es paralela con la incidencia de dichas patologías. En la hepatitis crónica por virus B un 20 % de los casos de CHC no se relacionan a la presencia de cirrosis hepática <sup>2,16</sup>. Otros factores asociados son la ingesta crónica de alcohol, la esteatohepatitis no alcohólica, la obesidad, diabetes mellitus, tabaquismo, aplicación de ciertos medios de contraste y menos comúnmente la exposición a hepatotóxicas como la aflatoxina B, el cloruro de vinilo, otros factores menos comunes en nuestro medio son la hemocromatosis hereditaria, la deficiencia de alfa 1 anti- tripsina, la hepatitis autoinmune, la porfiria cutánea tarda, tirosinemia, las enfermedades por almacenamiento del glucógeno y la Enfermedad de Wilson. <sup>4,9</sup>

La presentación clínica es variable, puede ir desde un hallazgo incidental en un estudio de imagen abdominal o manifestarse como una ruptura tumoral catastrófica hacia el peritoneo, este último es un evento poco frecuente. Los síntomas más comunes suelen ser la presencia de dolor abdominal hacia el cuadrante superior derecho y la pérdida de peso. La extensión del cáncer hacia los vasos portales o sus ramas puede llevar a trombosis local y en consecuencia al incremento de la hipertensión portal; por lo que se debe de sospechar la presencia de una lesión neoplásica en todo paciente cirrótico que se presenta con descompensación de la función hepática manifestada como ictericia, encefalopatía o hipertensión portal (ascitis y/o hemorragia de origen variceal).<sup>17</sup>

Los síntomas paraneoplásicos como diarrea, policitemia, hipercalcemia, hipoglucemia y feminización son raros, pero cuando ocurren están relacionados a la producción hormonal de las células tumorales, también menos frecuente puede haber diseminación por las venas hepáticas hacia el atrio derecho produciendo síntomas cardíacos.

Los hallazgos típicos en la exploración física incluyen datos relacionados a la cirrosis y a una neoplasia, por lo que se puede palpar hepato-esplenomegalia con un borde hepático firme; presencia de dedos en palillo de tambor, eritema palmar, ictericia, ascitis y observar caquexia. La irrigación tumoral es arterial por lo que el hallazgo en la exploración abdominal de un soplo sobre el hígado y un frote durante la ventilación del paciente son datos sugestivos de una neoplasia hepática. Este frote es de baja intensidad en comparación con el que se escucha en pericardio que es de alta intensidad.<sup>17</sup>

### ***Vigilancia y Diagnostico***

En Asia del pacífico, se ha demostrado que la vigilancia estrecha del CHC puede detectar tumores en etapas tempranas por lo que los pacientes pueden ser candidatos a tratamiento curativo. La realización de un ultrasonido de abdomen (USG) cada 6 meses asociado a la medición de los niveles de alfa-fetoproteína (AFP), parece ser una medida óptima que ha demostrado tener costo- beneficio.<sup>2</sup> El diagnóstico se basa en la sospecha clínica ante un paciente cirrótico descompensado aunado a ciertos criterios bioquímicos y radiológicos. Según algunos reportes de series de casos, la supervivencia media al momento del diagnóstico es de aproximadamente de 6 a 20 meses, los tumores grandes con invasión vascular y pobre estado funcional con metástasis tienen el peor pronóstico.<sup>15</sup>

La AFP es una glicoproteína y su elevación en la enfermedad hepática crónica puede estar en relación a regeneración hepática, sin embargo también puede elevarse en presencia de carcinogénesis hepática, en carcinomas embrionarios y en cáncer de estómago ó pulmón. Tiene una sensibilidad de 39-65% y una especificidad de 76-94%, con un valor predictivo positivo de 9-50% para la presencia de CHC.<sup>18</sup>

El punto de corte de la alfafetoproteína en presencia de un CHC, permanece en debate. Un valor por arriba de 400-500 ng/ml se ha considerado como diagnóstico en pacientes cirróticos; sin embargo, tumores pequeños

(<3cm) no se relacionan con valores tan elevados y solo el 30% de los CHC presentan niveles arriba de 100 ng/ml.<sup>18</sup> Si el nivel de corte se eleva a 200 ng/ml, la sensibilidad disminuye hasta un 22%. Por otra parte un 42% de los pacientes con CHC tienen AFP anormal<sup>18</sup>. Por lo tanto la AFP es un examen de tamizaje inadecuado, aunque tiene un sitio en el diagnóstico del CHC, no puede ser utilizado aisladamente. Se puede emplear en pacientes cirróticos con evidencia de una masa hepática y con un AFP mayor a 200 ng/ml con un alto valor predictivo positivo de CHC. Una AFP elevada de manera persistente puede ser también un factor de riesgo para CHC. También se utiliza con cierto valor pronóstico, si las concentraciones son mayores de 400 ng/ml, se suele asociar con el tamaño, involucramiento de dos lóbulos hepáticos, con invasión portal y una menor tasa de supervivencia. Además es útil en el seguimiento y progresión de los tumores. Después del tratamiento, una respuesta completa requiere de una disminución mantenida de los niveles de AFP en rangos normales o menores al basal; en el manejo paliativo como la quimioembolización, la disminución usualmente indica respuesta al tratamiento y es un excelente marcador de detección de lesiones de novo después al incrementarse después de un tratamiento.<sup>18</sup> La AFP puede utilizarse para definir pacientes con alto riesgo pero no como método de tamizaje en la población.

Otros métodos serológicos utilizados para el diagnóstico son la des-gamma-carboxy protrombina (DGCP), también conocida como protrombina inducida por la ausencia de vitamina K; la proporción de AFO glucosilada (Fracción L3 de la AFP total), que está asociada con tumores pobremente diferenciados y avanzados; la alfa fucosidasa, el 3 glypican, el antígeno del carcinoma escamo celular, la proteína Golgi 73, el factor de crecimiento de hepatocitos que se asocia con pobre pronóstico si es mayor o igual a 1 ng/ml, el factor de crecimiento de transformación beta 1 y el factor de crecimiento endotelial vascular. Ninguno de estos métodos han sido adecuadamente investigados y por el momento no se pueden recomendar como métodos de tamizaje.<sup>18-19</sup>

Actualmente, los estudios radiológicos deben estar dirigidos sobretodo a detectar lesiones de CHC de tamaño pequeño, éstas lesiones suelen ser candidatas a recibir un tratamiento curativo, como la resección quirúrgica, un trasplante hepático o la ablación térmica del tumor.<sup>20</sup> Estos se dividen en estudios rutinarios como el ultrasonido (USG), la tomografía computada (TAC) y la imagen por resonancia magnética (IRM), y aquellos más invasivos que incluyen el ultrasonido con contraste, la tomografía con aceite ionizado, arteriografía hepática por TAC, la tomografía helicoidal con multidetector, la portografía por tomografía y la angiografía hepática convencional.<sup>18</sup>

El USG de abdomen reporta una sensibilidad de 65-80% y una especificidad del 90%, cuando se utiliza como método de tamizaje.<sup>18</sup> Sin embargo, el USG como método de detección de CHC, especialmente en pacientes cirróticos, es todo un reto. La cirrosis hepática se caracteriza por la presencia de puentes de fibrosis y nódulos de regeneración, estas características producen un patrón heterogéneo del hígado por USG, que dificulta la identificación de tumores pequeños ya que los nódulos de regeneración pueden confundirse con nódulos neoplásicos o viceversa. En ocasiones, la interposición del colon sobre el hígado y los cambios morfológicos

inducidos por la cirrosis como la retracción del lóbulo derecho del hígado, reducen la habilidad de explorar el hígado por vía intercostal.<sup>20-21</sup> La mayoría de los CHC pequeños son lesiones nodulares, bien definidas, homogéneas e hipoeoicas, sin reforzamiento posterior; conforme el tumor crece, éste se vuelve heterogéneo y más hiperecoico o isoecoico, llevando a una degeneración grasa y necrosis, por lo que se puede llegar a observar un patrón en mosaico, con una forma estrellada central hipoeoica con o sin la presencia de septos.

Existe otro tipo de imagen que es menos común en la que una lesión de CHC pueden ser homogénea, hiperecoica difusa, con cambios grasos y sinusoides dilatados; también es posible observar adenopatías hiliares, trombosis venosa intrahepática, masas protruyendo a la superficie o conductos biliares dilatados; estos hallazgos se asocian a tumores avanzados. El tamaño de las lesiones modifica la sensibilidad, se sabe que nódulos mayores de 2 cm tienen una sensibilidad de 38% y para lesiones de <2 cm es del 30%, en otras series si estos son menores a 1 cm la sensibilidad es de 42% comparado con el 95% en aquellos mayores. El uso de USG doppler, aumenta la sensibilidad y la especificidad ya que detecta trombosis portal tumoral y es posible medir el flujo sanguíneo en el trombo, lo cual nos habla de invasión tumoral.<sup>18</sup>

El USG reforzado con contraste no ha probado ser de utilidad para detectar tumores pequeños, por lo tanto, actualmente no está indicado el uso de contraste con micro burbujas para incrementar la tasa de detección.<sup>18,</sup>  
22

El USG de abdomen realizado por un médico con experiencia con adecuada técnica, ha demostrado ser el mejor examen de tamizaje. El uso de AFP y USG aumentan las tasa de detección, pero aumenta el costo y la tasa de falsos positivos.<sup>23,24</sup> Para detectar la presencia de CHC se recomienda realizar USG de abdomen cada 6 meses.<sup>25</sup>

Ante una lesión nodular pequeña en un hígado con cirrosis, la diferencia entre una lesión benigna y maligna es todo un reto. La biopsia guiada por USG puede ser el mejor abordaje en estos casos, desafortunadamente esto no es viable en ciertos pacientes cirróticos con problemas de coagulación; por otro lado, la diferenciación histológica no es fácil; si la lesión es positiva para neoplasia es de gran ayuda, sin embargo, si la biopsia es negativa no se puede descartar un CHC inicial. Las complicaciones de una biopsia pueden presentarse en menos del 0.3%, incluyen la siembra de células tumorales a lo largo de la aguja (3%).<sup>18,26</sup>

La tomografía helicoidal multifase es la técnica de elección para detectar y estadificar al CHC, ésta incluye 4 fases: pre-contraste, arterial, portal-venosa y tardía. Las imágenes se envían después de la inyección de contraste retardadas, 25 seg (fase arterial), 70 seg (fase portal), y 300 seg (fase de equilibrio). El CHC es hipervascular durante la fase arterial, dado que la arteria hepática provee irrigación arterial, el nódulo aparece hipodenso en la fase tardía y esto se debe a el lavado del contraste, el diagnóstico se puede hacer en la fase tardía en el 14% de los casos. Típicamente las imágenes son heterogéneas en la TAC, con nódulos satélites; al combinar la fase arterial y portal, la detección de tumores pequeños aumenta. La presencia de atenuación de la luz intraluminal del tumor con distensión de los segmentos venosos ocluidos indica reforzamiento de los

trombos tumorales y es la diferencia con los trombos benignos. La sensibilidad de la TAC en las 4 fases para detectar CHC >2 cm es del 100%, 93% en aquellos de 1-2 cm y 60% en <1 cm. La TAC es mejor que el USG de abdomen y los niveles de AFP, para detectar recurrencia temprana tumoral después de tratamiento exitoso. <sup>18</sup>

La TAC helicoidal ha demostrado ser mejor para detectar tumores de menor tamaño comparado con la RM, con una sensibilidad de 97.5-97.6% y 90.7-94.7%, respectivamente y si son tumores son menores a 1 cm la sensibilidad disminuye, de 90-95% vs 70-85% respectivamente. <sup>18</sup>

Se recomienda que si la lesión es mayor de 2cm, con características vasculares típicas se considere como diagnóstico radiológico de CHC; ahora bien, si ésta es menor a 1 cm, el 50% serán benignos y el US de abdomen se deberá realizar cada 3 meses hasta que sea de 1cm o mayor. En los casos de lesiones de 1-2 cm, se recomienda realizar biopsia, tomando en cuenta la siembra de 3% y un 30-40 % de falsos negativos. La presencia de una lesión nodular hipervascular en un paciente cirrótico es altamente sospechosa de un CHC. <sup>24, 27- 29</sup>

La RM ha demostrado ventajas sobre la TAC convencional en la detección de lesiones menores de 2.5cm, en la diferenciación entre la presencia o no de capsula, la diferenciación entre nódulos de regeneración y tumorales en el hígado cirrótico y la presencia de trombos tumorales. En los últimos años la tomografía con emisión de positrones está siendo evaluada, aunque los resultados de sensibilidad y especificidad parece no incrementar a los obtenidos por US o TAC convencionales; sin embargo, puede ser un estudio complementario en tumores que metabolizan glucosa para evaluar enfermedad a distancia o recurrente. <sup>30</sup>

En el 2005, la asociación europea para el estudio del hígado (EASL) y la asociación americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD) recomendaron una mayor investigación de los nódulos de regeneración detectados durante la vigilancia de US con técnicas de imagen dinámicas; incluyendo US contrastado, TAC de multidetector y RM dinámica. Si la lesión no muestra características típicas de CHC o el perfil vascular no coincide, se recomienda realizar biopsia de la lesión, la ausencia de hipervascularización no excluye el diagnóstico, también se sabe que los tumores en etapas tempranas no muestran los cambios vasculares característicos. Recientemente en julio del 2010, la AASLD emitió las guías americanas sobre CHC, en las que se recomienda dar un seguimiento de las lesiones menores de 1 cm cada 3 meses, en caso de crecimiento o cambios de características radiológicas investigar de acuerdo al tamaño, en caso de permanecer una lesión estable, sin crecimiento, solo seguir cada 3 meses y al cumplir 2 años el tiempo se podría espaciar. Respecto a los nódulos mayores de 1 cm se requiere solo de un estudio dinámico con cambios característicos de vascularidad para hacer el diagnóstico, de no ser así se requiere de otro estudio dinámico y si este no es característico se deberá realizar después del segundo estudio dinámico la biopsia de la lesión. El retrasar el diagnóstico de CHC por un estudio radiológico puede reducir las posibilidades de

curación, ya que la incidencia de invasión vascular microscópica y el desarrollo de nódulos satélites aumentan significativamente cuando los tumores son mayores a 2 cm, por el desarrollo de neoangiogenesis.<sup>25,28</sup>

La angiografía no ha demostrado ser útil, en tumores pequeños (<2cm) la sensibilidad disminuye, la única utilidad es previa a la resección para trazar la anatomía de corte y también se usa como guía para la quimioembolización transarterial de la lesión.<sup>18</sup>

### **Sistemas de Estadificación y tratamiento**

La exactitud de la etapa tumoral es esencial para el manejo del paciente con CHC, particularmente en CHC en etapas tempranas. Se debe de tomar en cuenta dos categorías: la clínica (estado funcional) y la patológica (características del tumor). Existen actualmente diferentes sistemas de estadificación así referidos.

1.-El Comité americano del cáncer tumor-nódulo-metástasis (AJCC TNM), se basa en criterios histopatológicos que incluyen el tamaño, el número y la distribución lobar de los tumores, la presencia de invasión vascular, la invasión a ganglios linfáticos y las metástasis a distancia. Utilizando el sistema TNM para la estadificación de los tumores primarios malignos según el AJCC y la UICC<sup>9</sup> (*Anexo 1*)

2.-El sistema Okuda, desarrollado en 1985, toma en cuenta el tamaño, la presencia de ascitis, marcadores bioquímicos como albúmina y niveles de BT, (*Anexo 2*).

3.- El programa de investigadores italianos del cáncer hepático que se describió en 1998 e incorporo previo a tratamiento la clasificación de Child-Pugh, la morfología del tumor, los niveles de alfa fetoproteína y la presencia de trombosis venosa portal, (*Anexo 3*).

4.- El grupo de estudio de cáncer Japonés con la escala integrada de Japón, la cual combina la clasificación de Child-Pugh con una clasificación de TNM, (*Anexo 4*)

5.- La clasificación de la Clínica de Barcelona de tumores hepáticos, se basa en un estudio de cohorte aleatorizado y sirve para predecir los mejores candidatos a tratamiento. Este fue el primer sistema que combino la estadificación con una estrategia terapéutica, y recientemente se probó que es la mejor escala con valor pronostico de todas las mencionadas, (*Anexo 5*)<sup>31-32</sup>

En la generalidad de las tumoraciones sólidas, la etapa del tumor al momento del diagnóstico determina el pronóstico y el tratamiento. En la mayoría de los pacientes nos encontramos ante dos patologías, la cirrosis y el CHC, que implica una mayor interacción entre las dos entidades para su pronóstico y manejo.

Pocos pacientes son candidatos para resección quirúrgica por la pobre función hepática que presentan o por la presencia de múltiples tumores; el trasplante hepático está limitado para pacientes con CHC por progresión tumoral y muerte debido a la enfermedad hepática de base mientras se encuentra en la lista de espera. La

ablación percutánea guiada por US es actualmente la primera línea de tratamiento en pacientes con CHC en etapas tempranas.

La inyección percutánea con etanol fue el primer tratamiento percutáneo introducido en la práctica clínica y fue recomendado como tratamiento de ablación estándar para CHC en etapas tempranas en el 2001 según las guías de la EASLD, la quimioembolización transarterial (TACE) es el método considerado como estándar en el cuidado de los pacientes en las etapas intermedias.<sup>19,31</sup>

El Trasplante hepático es otra opción terapéutica para la enfermedad hepática terminal, en pacientes bien seleccionados con CHC menores de 4 cm produce una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo mejor que en sujetos con resección. Otro método terapéutico es la termoablación con radiofrecuencia para el tratamiento de lesiones pequeñas. Los resultados de la ablación térmica por radiofrecuencia son más predecibles que aquellos con la inyección percutánea de alcohol; las lesiones pequeñas se pueden erradicar en una sola sesión. Se comparó en cinco ensayos clínicos aleatorizados, controlados la efectividad de la ablación térmica por radiofrecuencia contra la inyección con etanol en lesiones pequeñas. El meta-análisis evaluó la supervivencia, la tasa de recurrencia local así como los eventos adversos, concluyendo que la ablación por radiofrecuencia es superior a la inyección percutánea con etanol en el tratamiento de CHC con respecto a la supervivencia global, en CHC pequeños, la radiofrecuencia muestra un pequeño menor riesgo significativo de recurrencia local.<sup>19,31,34</sup>

La resección del tumor continua siendo la forma ideal de tratamiento, ya que es la única posibilidad terapéutica que ofrece supervivencia a largo plazo, las series quirúrgicas reportan supervivencias entre 55 y 80% a un año y entre 25-39% a cinco años.<sup>9,19,31</sup>

El Sorafenib es un tratamiento sistémico en pacientes con CHC avanzado, y es el único fármaco que ha demostrado prolongar la supervivencia en esta etapa. Cualquier paciente deberá de ser valorado de manera multidisciplinaria por hepatólogos, radiólogos, cirujanos y patólogos, para garantizar la selección cuidadosa de candidatos a cada tratamiento.<sup>24</sup> La utilización de ocreótide se basa en el principio de que algunos tumores, como el CHC tienen receptores de somatostatina, sin embargo presenta resultados contradictorios y el costo es muy alto. El tamoxifeno es un antiestrogénico que se ha utilizado como tratamiento en esta neoplasia, sin embargo, su uso es controvertido.

Finalmente los pacientes en etapas finales deben recibir solo tratamiento sintomático.<sup>35,36</sup>

El pronóstico de la supervivencia a largo plazo después de una resección curativa en pacientes con cirrosis permanece bajo, con una supervivencia a cinco años de 17-25%. En el 50% de los casos, la recurrencia ocurre durante el primer año de seguimiento y en 66% de los casos esta ocurre en los primeros dos años. En menos de 20% de los pacientes las recurrencias son extrahepáticas, localizadas en pulmones, hueso o cerebro. Casi siempre la recurrencia hepática y la extrahepática se relacionan.<sup>9,19</sup>

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En nuestro medio existe una elevada prevalencia de pacientes con cirrosis hepática, al ser una enfermedad de evolución crónica e incurable, observamos con mayor frecuencia lesiones neoplásicas hepáticas y estas corresponden a CHC avanzados. Existe poca información sobre CHC en México, recientemente se reportó un estudio realizado en el centro del país, donde se describen las características de los pacientes con CHC, su correlación con la supervivencia, pronóstico y manejo; sin embargo se requieren de más estudios para plantear estrategias de detección, seguimiento, manejo y prevención de este tipo de tumores en la población mexicana.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha logrado una mayor supervivencia en pacientes con hepatopatía crónica en fase de cirrosis gracias a las medidas de cuidado estándar actuales, por lo que se observa una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular. El presente estudio se dirige a analizar las características clínicas, radiológicas y bioquímicas de pacientes con carcinoma hepatocelular con o sin cirrosis hepática, su evolución y respuesta a los diferentes tratamientos para que de acuerdo a estas observaciones, se establezcan estrategias de detección, tratamiento y prevención con aplicación a nuestro medio.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar las características generales de los pacientes con CHC y describir el manejo actual en nuestra institución.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- 1) Describir la etiología más frecuentemente relacionada a CHC y la relación con el sexo
- 2) Determinar el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico (*Anexo 6*)
- 3) Determinar la clase funcional al momento del diagnóstico (*Anexo 7*)
- 4) Describir los niveles de AFP
- 5) Describir la relación del IMC y otros factores metabólicos y CHC
- 6) Describir el número y tamaño de las lesiones hepáticas (*Anexo 8*)
- 7) Describir el tipo de tratamiento que recibieron
- 8) Determinar la supervivencia de los pacientes tratados que continúan vivos
- 9) Determinar la mortalidad y relacionarla a factores clínicos, escalas y tratamientos recibidos

### 1. Tipo de estudio

Transversal descriptivo

### 2. Universo de trabajo

Pacientes con o sin cirrosis hepática, de cualquier etiología, evaluados en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI).

### 3. Selección de la muestra

#### a) *Tamaño de la muestra*

Por conveniencia, se seleccionarán todos los pacientes con o sin cirrosis hepática de cualquier etiología con diagnóstico de CHC durante el periodo de una año comprendido entre el 1o de Agosto 2009 – 30 Julio 2010.

Dado que el intervalo de tiempo en que se recabaron los resultados no es probabilístico se calculo el tamaño de muestra para mejorar la validez de los resultados. Este cálculo se baso en la prevalencia de pacientes cirróticos en un estudio previo con una precisión de  $\pm 5\%$ , un intervalo de confianza de 95% obteniendo un mínimo de 97 pacientes ha estudiar; el cual fue logrado con un total de 107 pacientes estudiados; posteriormente se eliminaron aquellos que no reunían los criterios de inclusión.

#### b) *Criterios de Inclusión*

- a. Mayores de 18 años de edad,
- b. Ambos géneros
- c. Diagnóstico de carcinoma hepatocelular según los criterios actuales de de la asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas y de la clínica de tumores hepáticos de Barcelona con o sin cirrosis hepática confirmada por biopsia hepática o por criterios clínicos, bioquímicos, de imagen y endoscópicos.
- d. Seguimiento mínimo de 3 meses en la consulta externa del servicio de Gastroenterología del HE CMN S XXI, previo al diagnostico.

#### c) *Criterios de exclusión*

- a) Falta de elementos diagnósticos según los criterios de la asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas y de la clínica de tumores hepáticos de Barcelona <sup>28</sup>

### 4. Descripción de las variables

**Cirrosis hepática:** El termino *cirrosis* deriva del griego que significa “*duro*”. Es la consecuencia final de una gran variedad de enfermedades hepáticas crónicas, lleva a la pérdida de la arquitectura normal del hígado y

una disminución progresiva de sus funciones. La histología es lo que define esta entidad y se caracteriza por la aparición de necrosis hepatocelular, fibrosis y nódulos de regeneración.

**Clase funcional de Child-Pugh:** El índice actual de Child Pugh incluye 5 variables, 3 bioquímicas, bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina y 2 clínicas, ascitis y encefalopatía hepática. A estas 5 variables se les otorga un puntaje (a. ascitis: ausente (1), leve (2), moderada (3), b. encefalopatía: no (1), grado I-II (2), grado III-IV (3), c. albúmina: >3.5 gr/dL (1), 2.8-3.5 gr/dL (2), <2.8 gr/dL (3), d. BT: <2 (1), 2-3 (2), >3 (3), y, e. tiempo de protrombina: <2 segundos (1), 2-4 segundos (2), >4 segundos (3)), este puntaje puede ir de 5 a 15 y se clasifica en 5 grupos funcionales, Child Pugh A (5-6 puntos), Child Pugh B (6-9 puntos) y Child Pugh C (10-15 puntos). (*Anexo 7*).

**Carcinoma hepatocelular:** También llamado hepatoma o hepatocarcinoma. Es un tipo de carcinoma que se origina de los hepatocitos y representa el 90% de todos los tumores hepáticos primarios

### **Sospecha de carcinoma hepatocelular**

- Todo paciente con o sin cirrosis hepática con AFP > 10 ng/ml.
- Todo paciente con cirrosis hepática conocido o de recién diagnóstico que presente una o más lesiones hepáticas de cualquier tamaño con un patrón característico de CHC por ultrasonido abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética.
- Todo paciente sin cirrosis hepática que presente una o más lesiones hepáticas de cualquier tamaño con un patrón característico de CHC por ultrasonido abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética y con AFP > 200ng/ml.

### **Diagnóstico de carcinoma hepatocelular**

- Según los criterios de la asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas y de la clínica de tumores hepáticos de Barcelona (*Anexo 9*).

### **Patrón característico por:**

Ultrasonido abdominal

- Lesión homogénea hipoecoica sin reforzamiento del eco posterior
- Lesión no homogénea hiperecogénica o isoecogénica con degeneración grasa o con necrosis o con un patrón en mosaico con forma de estrella o con un área hipoecoica central con o sin septos fibrosos

- Lesión con márgenes bien definidos o pobremente definidos y sucios con ecos internos irregulares, ya sean hipo ecoicos, isoecoicos o hiperecoicos <sup>15, 18</sup>

#### Tomografía computarizada

- Lesión heterogenea con reforzamiento en la fase arterial (hiperdenso) y/o lavado de la lesión o hipodensa en la fase tardía. <sup>15,18</sup>

#### Resonancia Magnética

- Hiperintensa en imágenes T<sub>2</sub> con signos variables de intensidad en imagen de T<sub>1</sub>
- Reforzamiento con gadolinio dinámico en la fase arterial y se vuelve isointenso en la fase portal y finalmente se vuelve hipointenso en la fase tardía. <sup>15,18</sup>

## PROCEDIMIENTOS

Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de CHC que acudieron a consulta externa del Servicio de Gastroenterología en un periodo de 1 año. Se incluyeron sólo aquellos pacientes mayores de 18 años, con un seguimiento mínimo de 3 meses y con expediente clínico y radiológico completo.

Todos los pacientes se evaluaron bajo el mismo protocolo. Se recolectó la información directamente de los expedientes clínicos, estos datos incluyeron la historia clínica completa, fecha de diagnóstico, estudios bioquímicos y radiológicos utilizados para el diagnóstico de la cirrosis, de la etiología de la cirrosis hepática, del carcinoma hepatocelular y manejo establecido, la evolución hasta la actualidad y en el caso de fallecimiento la fecha y causa de la defunción.

La parte radiológica será interpretada por un solo médico adscrito al servicio de Radiología con experiencia en diagnóstico por imagen de al menos 10 años, quién describirá los estudios disponibles de cada paciente de acuerdo a la hoja de recolección de datos de radiología (*Anexo 10*) y desconocerá ( cegado ) cualquier información clínica y/o bioquímica de cada paciente.

Al final del estudio se entrevistó a cada paciente vía telefónica para confirmar su estado actual y de haber fallecido se registró la fecha de defunción y la causa de la misma.

**Historia clínica.** *Anexo 10.*

**Alfa fetoproteína.** A cada individuo en ayuno se le tomó una muestra de sangre (10ml) para medir niveles de alfa-fetoproteína. Las muestras se procesaron en base a la rutina utilizada por el laboratorio central del Hospital de Especialidades CMN SXXI y los resultados se reportaron en el término de 24hr.

**Ultrasonido abdominal.**

A cada paciente se le realizó un ultrasonido abdominal. El paciente fue colocado en posición decúbito dorsal, y se procedió a revisar el hígado y la vía biliar en su totalidad, en inspiración profunda y en dos planos, comenzando con un corte sagital, teniendo como límite inferior la vena cava inferior. Posteriormente se examinó el lóbulo izquierdo del hígado y después de una pausa respiratoria el lóbulo derecho. El examen de la vesícula biliar se realizó en el margen inferior del hígado. Se realizó el marcaje del sitio donde se identificó una lesión hepática sugestiva de CHC.

**Tomografía axial computarizada.** A cada paciente se le realizó una tomografía axial computada (TAC) convencional contrastada, escaneando el hígado con cortes axiales en un aparato de TC helicoidal con nivel de ventana a 300 y ancho de ventana 50. El paciente se colocó en posición decúbito dorsal, y se procedió a revisar el hígado y la vía biliar en su totalidad, en inspiración profunda.

**Resonancia Magnética Nuclear.** Se realizó en algunos pacientes con el objetivo de definir aun más las lesiones hepáticas de difícil diagnóstico. El medio de contraste nos ayuda a diferenciarlas, con una mejor visualización de las lesiones características. También es operador dependientes pero en menor grado.

**Panendoscopia.** Se realizó a todos los pacientes después de un periodo de ayuno d 6-8hr. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo y previa aplicación de anestesia local con xilocaína al 2%, el endoscopio se introduce por la boca, se reviso el esófago, estómago y duodeno hasta la segunda porción. El estudio tiene una duración aproximada de 20 minutos en donde se toman imágenes y se describe los hallazgos encontrados. Se pueden colocar pequeños instrumentos a través de un endoscopio y usarse para tomar muestras de tejidos sospechosos como una herramienta diagnostica y/o terapéutica.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para las características demográficas, clínicas y bioquímicas se utilizará estadística descriptiva. Los resultados se expresarán en medianas (rangos), media ( $\pm$ DE), frecuencias absolutas y relativas.

Se utilizó prueba de  $\chi^2$  y análisis de varianzas para comparar grupos. Valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Todos los procedimientos se harán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo uno, artículo 17, fracción: investigación con riesgo mayor que el mínimo. El proyecto será evaluado por el comité de investigación y ética del Hospital de Especialidades, del centro Médico Nacional Siglo XXI.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Meses				
	01 Ago 2009- 30 Jul 2010	Agosto 2010	Septiembre 2010	Octubre 2010	Noviembre 2010
Selección de pacientes	XX				
Recolección de datos		XX	XX		
Análisis de resultados				XX	
Informe parcial					XX
Informe final					XX

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Este trabajo se basa en los propios recursos económicos y humanos del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## RESULTADOS

Durante el periodo de un año fueron enviados y evaluados en nuestro servicio un total de 107 pacientes con lesiones hepáticas, de los cuales 65 reunieron los criterios diagnósticos actuales de la AASLD y de la clínica de tumores hepáticos de Barcelona 2010 por lo que fueron incluidos en el estudio. El resto de pacientes se excluyó por diferentes razones; entre las principales la falta de elementos diagnósticos, depuración de expedientes y falta de seguimiento por más de tres meses.

Se describen las características demográficas y de laboratorios más significativas en medias y desviaciones estándar en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características demográficas y laboratorios de la población estudiada

Variable	Mínimo	Máximo	Media (x)	Desviación estándar (s)
Edad, años	23	84	61.29	12.69
Peso, kg	48	90	67.08	9.75
Talla, cm	1.34	1.84	1.56	0.09
IMC, puntos	21.00	36.05	27.51	3.65
IT, puntos	0	26	1.22	4.54
Child, puntos	5	13	7.08	2.32
AFP inicial	1.1	1400	156.18	290.39
AFP más elevada	1.1	36,300	1239	4618.55
Glucosa, mg/dl	65	353	112.3	48.86
Urea, mg/dl	9	309	50.89	50.41
Creatinina, mg/dl	0.39	5.29	1.04	0.95
Hemoglobina, g/dl	6	18	13.16	2.7
Leucocitos, $10^3/\mu\text{L}$	1.0	23.9	5.01	3.36
Plaquetas, $10^3/\mu\text{L}$	16,900	701,000	110,000	107,825
BT, mg/dl, mg/dl	0.30	39.00	2.99	5.65
Albumina, g/dl	1.8	4.5	3.35	0.65
Colesterol, mg/dl	55	304	137.65	44.4
TGS, U/L	42	363	120.72	69.45
AST, U/L	16	480	99.09	74.20
ALT, U/L	13	260	71.63	49.49
FA, U/L	22	388	181.69	73.03
GGT, U/L	30	621	158.42	127.65
DHL, U/L	275	1261	478.35	158.63
TP, sec	12.4	26.0	16.32	2.84
Na, mEq/L	128	146	139.08	4.0
K, mEq/L	3.4	5.8	4.3	0.49

La edad promedio (media) fue de 61 años con una mediana de 50. La edad mínima fue de 22 años y la máxima de 84 años. Predominaron las mujeres con un total de 43 (66%) y 22 (34%) hombres, que representa una relación 2:1. Sesenta y dos pacientes de los 65 eran cirróticos, los 3 restantes estaban relacionados uno a VHB, otro a VHB/VHC y el último a VHC/alcohol.

Cuadro 2. Características clínicas de la población estudiada

Característica	n (%)
Fatiga	
No	41 (63)
Si	24 (37)
Pérdida de peso	
No	52 (80)
Si	13 (20)
Ictericia	
No	56 (86.1)
Si	9 (13,9)
Ascitis	
No	49 (75.3)
Si	16 (24.7)
Grado I	2 (12.5)
Grado II	13 (81.3)
Grado III	1 (6.2)
Dolor abdominal	
No	47 (72.3)
Si	18 (27.7)
Masa palpable	
No	61 (93.8)
Si	4 (6.2)
Disnea	
No	59 (90)
Si	6 (10)
Diarrea	
No	62 (95.3)
Si	3 (4.7)
Saciedad temprana	
No	50 (76.9)
Si	15 (23.1)
Dolor óseo	
No	64 (98.5)
Si	1 (1.5)
Fiebre	
No	64 (98.5)
Si	1 (1.5)
Encefalopatía	
No	57 (87.6)
Si	8 (12.4)
Grado I	5 (62.5)
Grado II	3 (37.5)
Grado III	0 (0)
Grado IV	0 (0)
Historia de Hemorragia variceal	
No	55 (84.6)
Si	10 (15.4)
Edema de extremidades	
No	46 (70.7)
Si	19 (29.3)
Estigmas de hepatopatía	
No	41 (63)
Si	24 (37)

Cuadro 3. Características endoscópicas de la población estudiada

Característica	n (%)
Endoscopia	
Si	58 (89.2)
No	7 (10.7)
Varices esofágicas	
Si	48 (82.7)
No	10 (17.2)
Varices Gástricas	
Si	14 (24.1)
No	44 (75.8)
Gastropatía portal	
Si	29 (50)
No	29 (50)

La etiología más frecuente fue por VHC, encontrándose en el 72% (47) de los pacientes (tomando en cuenta las combinaciones) y tomando este como único factor representaba el 65%(42) de los pacientes, cirrosis criptogénica en un 15% (10), alcohol en un 5% (3), virus de hepatitis B (VHB) en un 3% (2), esteatohepatitis no alcohólica en un 3% (2), otras (1), y esta correspondió a cirrosis biliar primaria, respecto a las combinaciones de VHC fueron con OH (2), VHB (2) y EHNA (1). (Tabla 1).

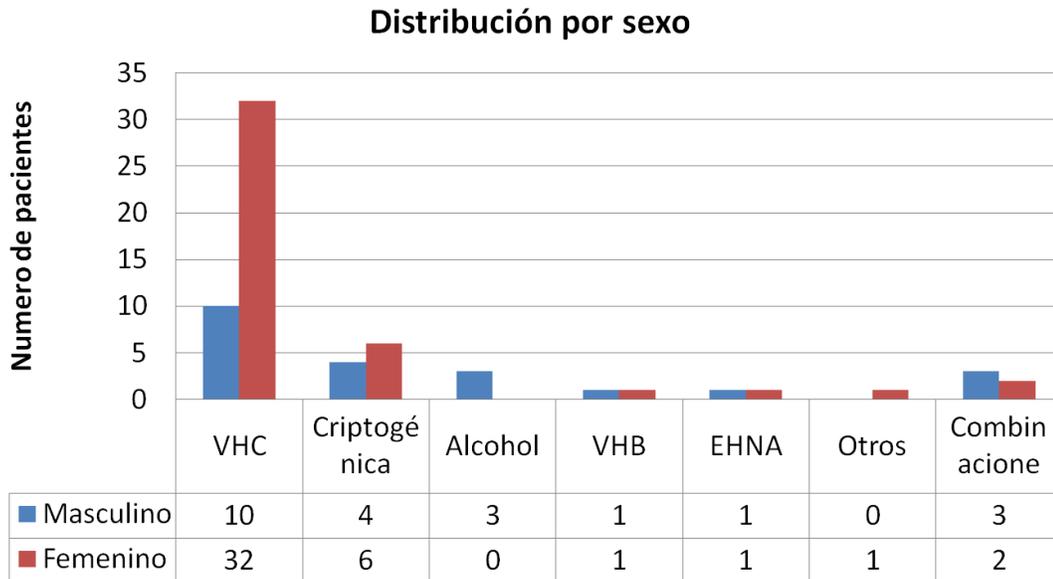
Tabla 1. Etiología encontrada de los 65 pacientes con CHC en un hospital de tercer nivel

Etiología	n	%
VHC	42	64.6
Criptogenica	10	15.3
Alcohol	3	4.6
VHB	2	3.0
EHNA	2	3.0
VHC + OH	2	3.0
VHC + VHB	2	3.0
VHC + EHNA	1	1.5
Otras : CBP	1	1.5

**VHC:** Virus de Hepatitis C. **VHB:** Virus de Hepatitis B. **EHNA:** Esteatohepatitis no alcohólica. **OH:** Alcohol. **CBP:** Cirrosis biliar primaria.

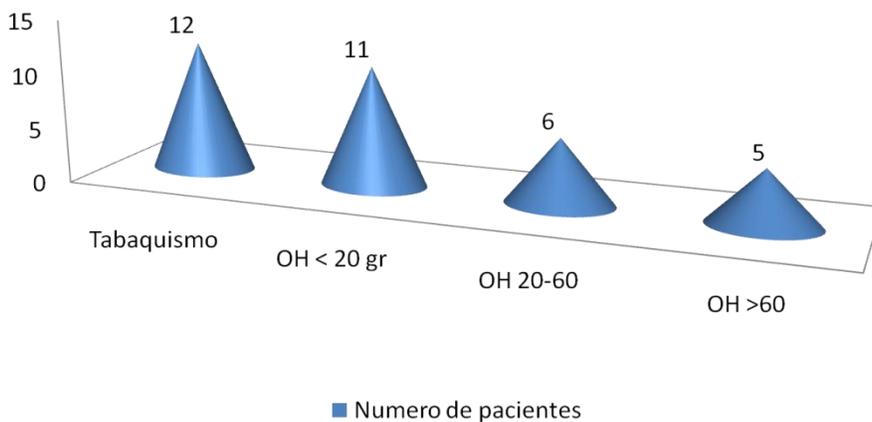
De las 43 mujeres incluidas 32 (74%) estaban asociadas con etiología por VHC seguida de criptogénicas en un 14%(6) respecto a los varones la etiología más frecuente también fue VHC en un 15%(10) y alcohol en un 4.6% (3) (p=0.094) (Grafica 1)

Grafica 1. Distribución por sexo



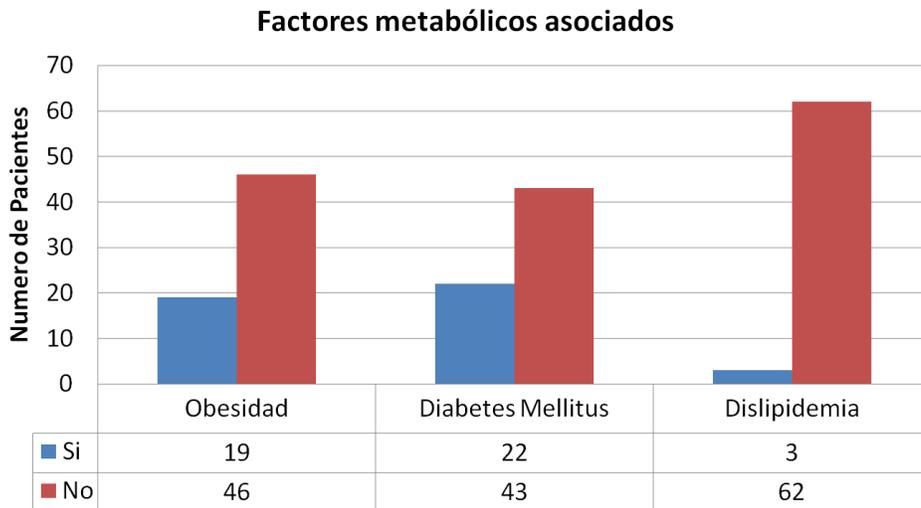
El 33 % (22) del total de los pacientes con CHC afirmaba haber consumido alguna vez alcohol en su vida, pero solo 17 pacientes tenía una ingesta de alcohol de leve a moderada (< 60 gr a la semana) sin ser esta la causa de la cirrosis y solo 5 tenían cifras cirrogenicas por lo que se consideraron la causa de la cirrosis, una de ellas se asocio a VHC, por lo que se clasifico en las combinadas; por otro lado 12 pacientes tenían historia de tabaquismo, solo 3 con IT arriba de 10. (Grafica 2)

Grafica 2. Comorbilidades



Del total de pacientes, 22 estaban asociados a diabetes mellitus, 19 con obesidad (IMC  $\geq 30$ ) y solo 3 a dislipidemia, tomando en cuenta solo a los pacientes con cirrosis criptogénicas (10), siete estaban asociados a diabetes Mellitus, 6 a sobrepeso (IMC  $\geq 25$ ), ninguno a obesidad y solo 3 a dislipidemia. Respecto a los dos pacientes con EHNA todos estaban asociados a DM2, dislipidemia y obesidad. (Grafica 3)

Grafica 3. Factores metabólicos asociados



Respecto a los pacientes con VHC la evolución de la infección fue de 34 años desde la exposición del virus hasta el diagnóstico del CHC; de éstos, 16 pacientes recibieron tratamiento antiviral y solo 2 tuvieron respuesta viral sostenida, desarrollando el CHC en un promedio de 8 años después del tratamiento. El genotipo 1 fue el más frecuente 77% (36), seguido del genotipo 2 en 21% (10). (Tabla 2)

Tabla 2. Características de los pacientes con hepatitis C (47 pacientes)

Recibieron tratamiento	n (%)
Si	16 (34)
No	31 (66)
Genotipo	
1	36 (76.7)
2	10 (21.2)
3	1 (2.1)
4	0 (0)
Respuesta Viral sostenida	
Si	2 (12.5)
No	14 (87.5)

En el 45%(29) de los pacientes la enfermedad tuvo una presentación asintomática y el tumor fue encontrado por métodos de tamizaje ya mencionados; en el resto de los casos el síntoma de presentación como queja principal o motivo de estudio fue dolor abdominal con 20%(13) y sólo un 9%(6) presentó hemorragia variceal (Tabla 3)

Tabla 3. Forma de presentación en pacientes con CHC

Forma de presentación	n	Porcentaje
Asintomáticos	29	44.6
Dolor abdominal	13	20
Hemorragia variceal	6	9.2
Astenia	5	7.6
Ascitis	5	7.6
Otras	7	10.7

**Otras:** Edema, disnea, pérdida de peso, saciedad temprana y encefalopatía

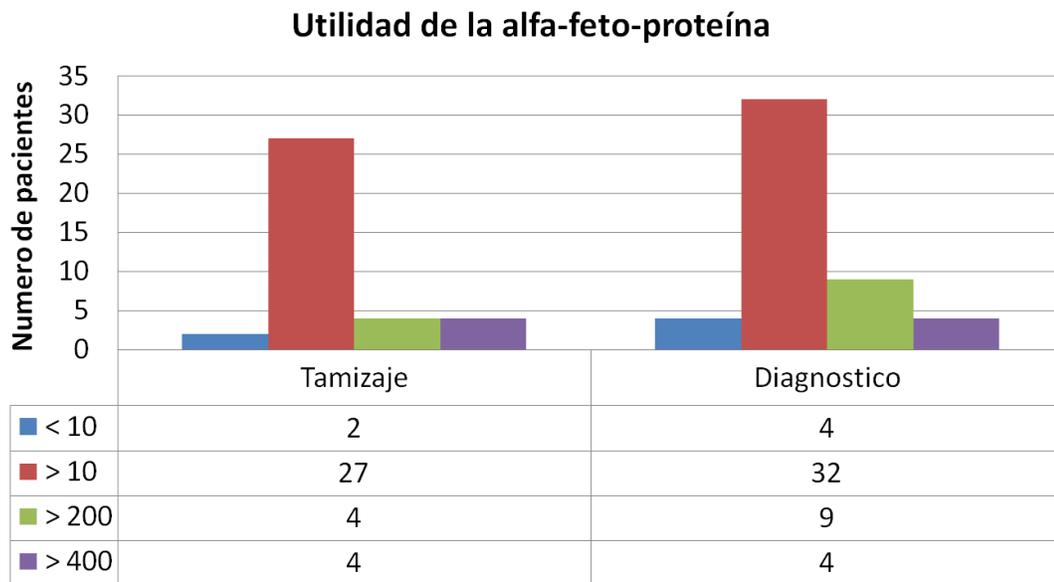
Sin embargo la fatiga con un 37% (24) y los estigmas de hepatopatía 37% (24) fueron el síntoma y el signo clínico más frecuentemente encontrado respectivamente; seguidos de edema de extremidades inferiores 29%, dolor abdominal 28%, ascitis 25%, saciedad temprana 23% y pérdida de peso 20%. (Tabla 4)

Tabla 4. Sintomatología más frecuente en pacientes con CHC

Sintomatología	n	Porcentaje
<b>Signos</b>		
Estigmas de hepatopatía	24	36.9
Edema periférico	19	29.2
<b>Síntomas</b>		
Fatiga	24	36.9
Dolor abdominal	18	27.6
Ascitis	16	24.6
Saciedad temprana	15	23.0
Pérdida de peso	13	20.0

Del total de pacientes con CHC, siete pacientes tenían AFP normal, el 89% (58) tenía AFP anormal (arriba de 10), en solo 32 (49%) era arriba de 200 y sólo el 34% (22) presentaron AFP arriba de 400 ng/ml. (Grafica 4).

Grafica 4. Niveles de alfa-feto proteína encontrados en pacientes con CHC



Como ya se menciona en solo 29 pacientes se encontró el CHC en estudios de tamizaje, llamando la atención la AFP alterada en 27 pacientes y 20 presentaban una lesión sospechosa por US abdominal; de todos estos solo 18 presentaba ambas alteraciones.

En general la mayoría (arriba de 77%) de los pacientes cuentan con patrón infiltrativo a nivel hepático (Patrón mixto con elevación de AST, ALT, GGT, FA) al momento del diagnóstico y en solo 29 pacientes (45%) la DHL esta elevada arriba de lo normal. El 89% (58) de los pacientes tenía endoscopia, de estos el 85% (48) tenía varices esofágicas, 24% (14) tenía varices gástricas y 50% (29) gastropatía portal. El 34% (22) eran pacientes con hipertensión portal hemorrágica previa.

Para el diagnóstico el US abdominal no mostro lesión alguna en 24 pacientes y requirió de mas estudios de imagen; por US se mostro lesión en 41 pacientes, en la TAC en 49 pacientes y en la RM en 23 pacientes. Respecto al número y tamaño de las lesiones, 41 pacientes del total se evidencio solo una lesión y en 24 pacientes de dos o más lesiones diagnosticas. En 11 pacientes (17%) se encontraron lesiones de 1-2 cm, en 53 pacientes (81%) eran mayores de 2 cm; de las cuales 19 eran de más de 5 cm. (Cuadro 4)

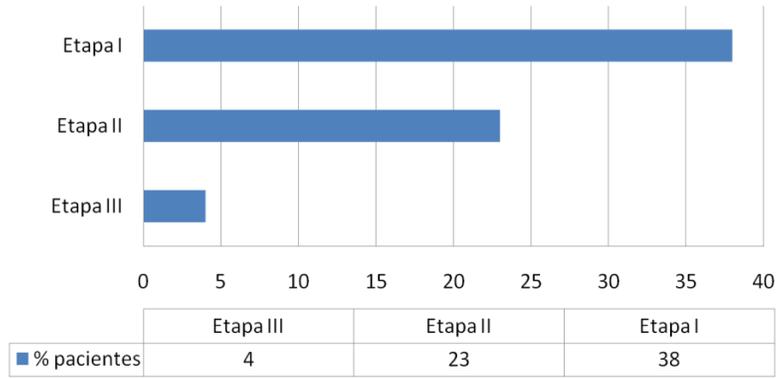
Cuadro 4. Características radiológicas de la población estudiada

Ultrasonido abdominal	41
Numero de lesiones	
Una	26
Dos o más	15
Lesión más grande	
Menor a 1 cm	1
1-2 cm	6
Más de 2 cm	34
Tomografía abdominal	49
Numero de lesiones	
Una	35
Dos o más	14
Lesión más grande	
Menor a 1 cm	1
1-2 cm	7
Más de 2 cm	41
Resonancia Magnética	23
Numero de lesiones	
Una	14
Dos o más	9
Lesión más grande	
Menor a 1 cm	0
1-2 cm	4
Más de 2 cm	19

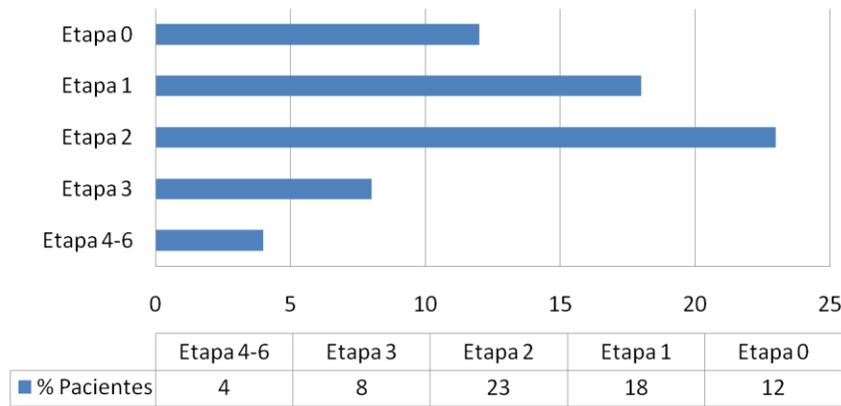
Se evaluaron en todos los pacientes las clasificaciones de cirrosis hepática, insuficiencia hepática y de estadificación del CHC mencionadas y explicadas en los anexos, clasificando a los pacientes de la siguiente manera; 35 pacientes con insuficiencia hepática Child A, 20 en Child B y 10 en Child C; Respecto a la clasificación de Amico, 10 pacientes en etapa I, 21 pacientes en etapa II, 17 pacientes en etapa III y 17 pacientes en etapa IV, lo que representa un poco más de la mitad el 52% (34) se encontraba con una cirrosis hepática descompensada (Etapa III y IV de Amico). Según la clasificación de Okuda el 58% (38) se encontraba en etapa I, 35%(23) en etapa II y solo 6%(4) en etapa III, según los italianos la mayoría se encontraba en etapa 2 (23%), seguidos de la etapa 1 con 18 pacientes, etapa 0 con 12 pacientes, etapa 3 con 8 pacientes y 4 pacientes etapa 4-6. Según TNM la mayoría estaba en etapa I (30) seguido de la II (15), IIIA con 8 pacientes, IIIB 5 pacientes, IIIC 4 pacientes y IV con 3 pacientes. Dos tenían un MELD arriba de 33 y 46 pacientes (70%) con MELD menor a 14. (Gráficas 5)

Graficas 5. Clasificaciones de Okuda, CLIP y TNM en la población estudiada

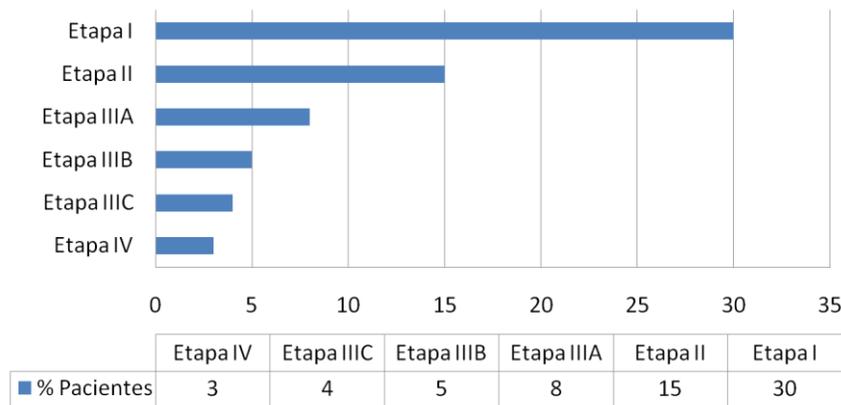
**Clasificación de OKUDA**



**Clasificación de CLIP**



**Clasificación de TNM**



Porcentaje de pacientes según el estadio de Child al momento del diagnóstico y las tablas muestran que pacientes se encontraron en estudio de tamizaje o con sintomatología y que proporción se encuentra viva o que ha muerto, además de la mortalidad en relación al Child. Grafica 6 y Tablas 5 y 6

Grafica 6. Clasificación de Child

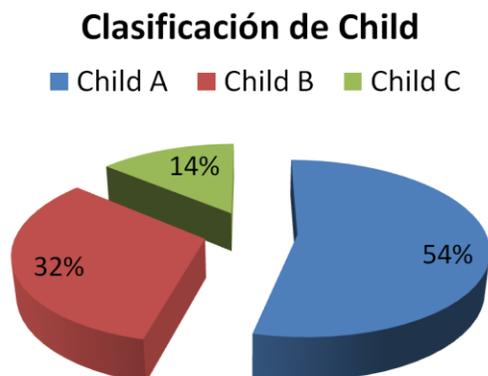


Tabla 5. Pacientes diagnosticados por tamizaje o por clínica según la clasificación de Child

Child	Diagnóstico por Tamizaje	Diagnóstico por Sintomatología	Total
A	24	11	35
B	3	18	21
C	2	7	9
<b>Total</b>	36	29	65

( $p=0.0001$ )

Tabla 6. Mortalidad a un año en relación al Child

Child	Vivos	Mortalidad	Total
A	32	8.5%	35
B	12	42%	21
C	2	78%	9
<b>Total</b>	46	19	65

( $p=0.0001$ )

Porcentaje de pacientes según el estadio de cirrosis hepática según D´amico y al pie de la grafica tablas en relación con la mortalidad de estos pacientes según la clasificación. (Grafica y tabla 7)

Grafica 7. Clasificación de D´amico

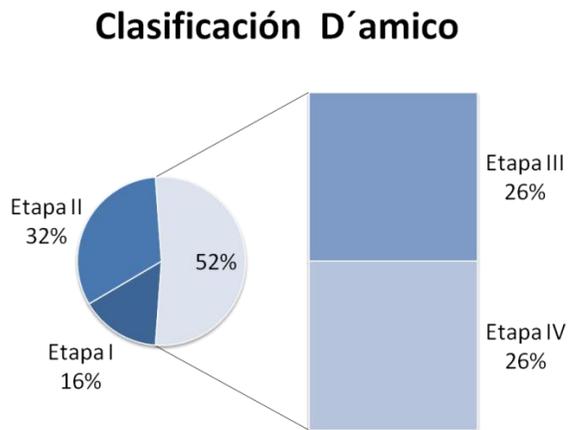


Tabla 7. Mortalidad según la clasificación de D´amico

Etapa Cirrosis	Vivos	Mortalidad	Total
I	9	10%	10
II	16	23%	21
III	10	41%	17
IV	11	35%	17
Total	46	19	65

( $p=0.0001$ )

Porcentaje de pacientes según la escala de tumores hepáticos de la clínica de Barcelona y al pie de la grafica tablas en relación al diagnóstico por tamizaje o por sintomatología y la mortalidad a un año de estos pacientes según cada etapa. (Grafica 8 y tablas 8 y 9)

Grafica 8. Clasificación de los tumores hepáticos de la clínica de Barcelona

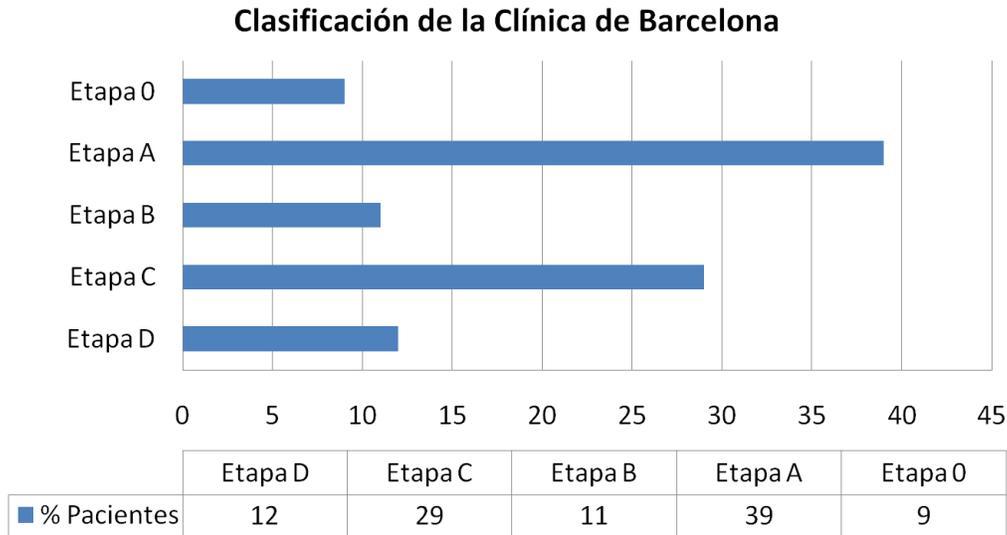


Tabla 8. Etapas encontradas en pacientes asintomáticos por tamizaje y/o sintomatología

Etapa BCLD	Diagnostico por tamizaje n (%)	Diagnostico por sintomatología n (%)	Total
0	6 (21)	0 (0)	6
A	15 (52)	10 (28)	25
B	3 (10)	4 (11)	7
C	4 (14)	15 (42)	19
D	1 (3)	7 (19)	8
Total	29	36	65

(p=0.002)

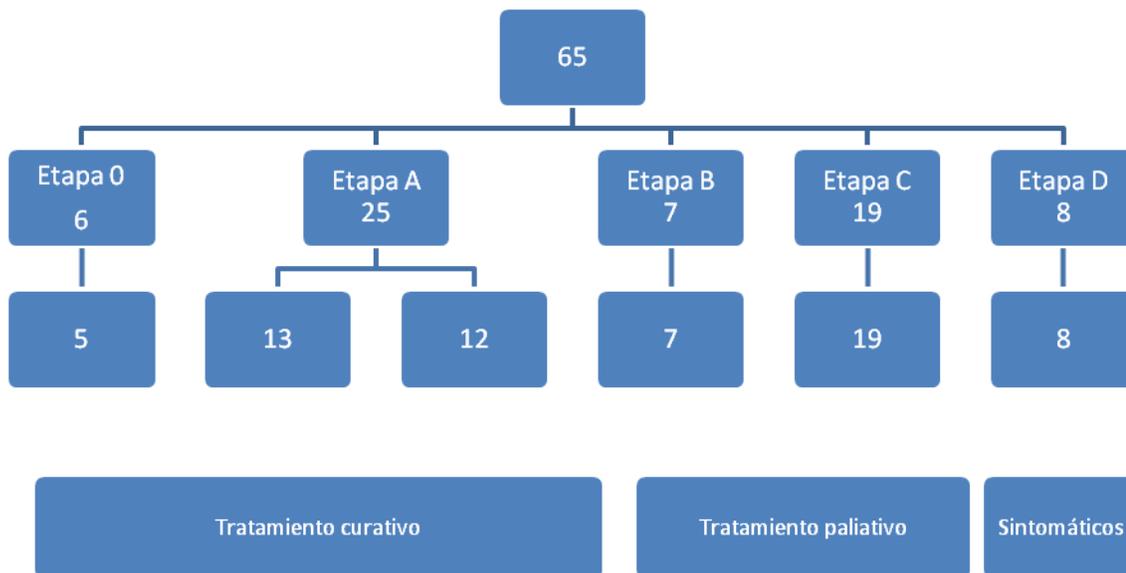
Tabla 9. Mortalidad según la escala de BCLD

Escala BCLD	Vivos	Mortalidad	Total
0	6	0%	6
A	23	8%	25
B	5	28%	7
C	10	47%	19
D	2	75%	8
Total	46	19	65

(p=0.0001)

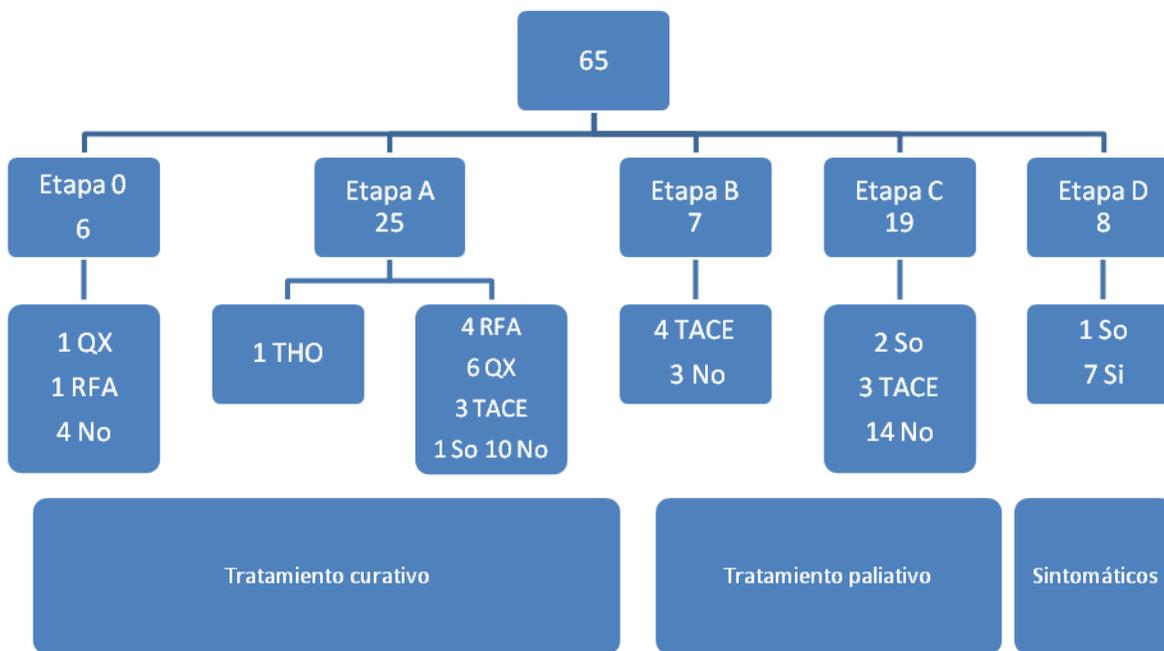
Cincuenta y un (78%) pacientes se presentaron entre la etapa A y la C del sistema de clasificación y tratamiento de la clínica de Barcelona, de los cuales 25 eran A, 7 eran B y 19 eran C, solo 6 en etapa cero y 8 en etapa D ( $p=0.002$ ). Por lo que los candidatos a tratamiento curativo representaban el 47% (31) del total, el 40% (26) para tratamiento paliativo (7 para quimioembolización y 19 para sorafenib) y el 12% (8) estaban fuera de tratamiento solo con sintomáticos. (Esquema 1)

Esquema 1. Pacientes candidatos a tratamiento curativo, paliativo o sintomáticos según la clasificación de Barcelona (anexo 5)



Del total de pacientes solo 57 eran candidatos a tratamiento curativo o paliativo, sin embargo en nuestro hospital solo veintisiete pacientes recibieron algún tipo de tratamiento de este tipo; 18 recibieron un solo tipo de tratamiento y solo 9 recibieron más de un tratamiento. De los 6 pacientes en etapa cero, candidatos a resección solo uno se opero, 4 no aceptaron tratamiento y uno se le practico radiofrecuencia. De los 25 pacientes en etapa A, uno se transplanto (fuera de la unidad en medio privado) a 4 se les practico radiofrecuencia, a tres se les quimioembolizo, a seis pacientes se les reseco el tumor, uno está con sorafenib y 10 pacientes no aceptaron tratamiento. De los 7 pacientes en etapa B solo 4 se quimioembolizaron y tres no aceptaron manejo, de los 19 en etapa C la mayoría (14) no aceptaron manejo a tres se les realizo quimioembolización y dos están con sorafenib y de los 8 en etapa D solo un paciente está con sorafenib el resto esta en manejo con sintomáticos (Esquema 2)

Esquema 2. Tratamiento realizado en nuestro hospital según los criterios de la clínica de Barcelona (anexo 5)



**QX:** Resección, **THO:** transplante hepático ortotopico, **RFA:** radiofrecuencia, **TACE:** quimioembolización, **So:** Sorafenib, **Si:** Sintomáticos

Solo se está tomando en cuenta el primer tratamiento realizado en cada uno de los 27 pacientes que se les realizó algún tipo de tratamiento, en solo 9 pacientes se utilizaron más de 1 tratamiento

De los pacientes que se diagnosticaron por medio de tamizaje solo 14 recibieron tratamiento; siete fueron curativos y los otros 7 paliativos y el resto (15 pacientes) no se trataron por diferentes causas. Por otro lado; de los pacientes diagnosticados por tener alguna sintomatología solo 13 lograron recibir tratamiento; 4 fueron curativos y 9 paliativos y el resto (23 pacientes) no se trataron por diferentes causas.

Como se observa en el esquema 1, existen 31 pacientes que eran candidatos a algún tipo de tratamiento curativo, pero solo 17 aceptaron algún tipo de tratamiento, aunque como vemos en el esquema 2, no se les ofreció a todos el tratamiento recomendado por la clasificación de tumores hepáticos de la clínica de Barcelona. (Tabla 10)

Tabla 10. Relación entre el tratamiento recibido y la forma de llegar al diagnóstico

Tratamiento	Diagnostico por tamizaje n (%)	Diagnostico por sintomatología n (%)	Total
Recibido	14	13	27
Curativo	7	4	11
Paliativo	7	9	16
No recibido	15	23	38
Total	29	36	65

( $p=0.250$ )

La mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento es del 15% en contra parte con los que no recibieron tratamiento del 39% ( $p=0.0001$ ), respecto a la mortalidad de los pacientes que recibieron un tipo de tratamiento curativo es de 0% en contraparte con los que recibieron un manejo paliativo con una mortalidad hasta el día que se terminó el estudio fue de 25% ( $p= 0.072$ ) y la mortalidad según el tipo de tratamiento recibido no tiene una significancia estadística ( $p=0.793$ ), pero se puede observar en la tabla correspondiente el número de pacientes vivos y/o muertos según el tipo de tratamiento recibido.

La mortalidad general de los pacientes con CHC que ingresaron en el periodo comprendido de 1 año, hasta la fecha de la llamada telefónica al final del estudio es de 29% en nuestro hospital (Tabla 11,12 y 13)

Tabla 11. Mortalidad general relacionada con o sin el tratamiento.

Tratamiento recibido	Mortalidad	Vivos	Total
Si	15%	23	27
No	39%	23	38
Total	29%	46	65

( $p= 0.0001$ )

Tabla 12. Mortalidad de pacientes que recibieron tratamiento curativo y/o paliativo

Tratamiento	Mortalidad	Vivos	Total
Curativo	0%	11	11
Paliativo	25%	12	16
Total	15%	23	27

( $p=0.072$ )

Tabla 13. Mortalidad de pacientes según el tipo de tratamiento

Tipo de tratamiento	Vivos	Fallecidos	Total
Resección	5	0	5
THO	0	0	0
Radiofrecuencia	2	0	2
Quimioembolización	6	1	7
Sorafenib	2	2	4
Combinados	8	1	9
Total	23	4	27

( $p=0.793$ )

De los 27 pacientes tratados en nuestra población, solo 23 de ellos viven con una sobrevida de 15 meses ( $p=0.04$ ) y 38 pacientes no recibieron tratamiento de los cuales 15 ya fallecieron y los restantes presentan una sobrevida de 8 meses. ( $p=0.04$ ). El tratamiento más utilizado es la quimioembolización con una sobrevida de 8 meses, el tratamiento combinado y la resección presentan una sobrevida de 25 y 33 meses respectivamente (Tabla 14 y 15)

Tabla 14. Sobrevida relacionado al tratamiento

Tratamiento	N	Sobrevida ( meses)	Desviación estándar (95% IC)	P
Si	27	17.96	17.00	0.04
No	38	8.55	7.81	0.04

Tabla 15. Sobrevida relacionada al tipo de tratamiento

Tratamiento	N	Mínimo (meses)	Máximo (meses)	Sobrevida (meses)	Desviación Estándar (95% IC)	p
Paliativo	16			12.25	12.43	0.032
Curativo	11			26.27	19.79	0.032
Tipo de tratamiento						0.05
Resección	7	9	79	33.43	22.02 (13.06-53.80)	
THO	1	11	11	11.00		
Radiofrecuencia	5	11	17	14.40	2.79 (10.93-17.87)	
Quimioembolización	10	3	53	14.70	14.99 (3.97-25.43)	
Sorafenib	4	2	7	5.25	2.21 (1.72-8.78)	
Total	27	2	79	17.96	17.00 (11.24-24.69)	0.05

Esta tabla a continuación destaca que la gran mayoría de nuestros pacientes era candidata a algún tipo de terapia sin embargo no se realizaron por múltiples razones (no evaluadas en nuestro estudio).

	Curativo	Paliativo	Total
Según Barcelona	31	26	57
Realidad CMNSXXI	17	9	26*

\*Falta un pacientes para completar el total de 27 pacientes que recibieron tratamiento, el cual no se agrego ya que es un paciente en etapa D que no es candidato a tratamiento pero esta con sorafenib

## DISCUSIÓN

Este estudio descriptivo de sesenta y cinco pacientes con CHC realizado en un centro de referencia de todo el país dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social en un periodo de un año; muestra la realidad a la que nos enfrentamos y nos enfrentaremos los próximos años en los pacientes con hepatopatía crónica.

Existen pocos estudios en nuestro país que describan las características de estos pacientes, solo existen algunos estudios basados en resultados de autopsias; otros más recientes con un número limitado de pacientes. Este estudio representa una serie significativa de casos en un solo centro, utilizando los últimos criterios diagnósticos establecidos por las guías de la asociación americana para el estudio de enfermedades hepáticas del 2010 (AASLD) junto con el sistema validado mundialmente de clasificación y tratamiento de tumores hepáticos del hospital clínico de Barcelona (BCLC). Encontramos similitudes a la literatura mundial y en Latinoamérica, pero hay algunas diferencias relevantes que se irán citando.

Se menciona en la literatura mundial que la edad de presentación se sitúa entre la 5ta y 7ma década de la vida con una media de 57 años, en el estudio se encontró un promedio de 61, con una media de 50 años al momento del diagnóstico. La mayoría de los casos de CHC (el 95%) se desarrolla sobre un hígado cirrótico, como en el resto de las series europeas y americanas este hallazgo se observa en más del 80% de los casos. En algunas regiones de Asia se observan más casos de CHC sobre hígados no cirróticos en los que se relaciona principalmente a la infección por VHB, también se ha relacionado a la infección por VHC y al alcoholismo. De manera no significativa, en nuestro estudio se encontraron solo 3 pacientes sin cirrosis que se relacionaron al VHB y a la co-infección de VHB/VHC y VHC con ingesta significativa de alcohol.

En EUA la hepatitis por VHC y el alcohol son las principales causas de cirrosis, en nuestro hospital la principal etiología de cirrosis hepática es debida a la infección crónica del VHC, y este es el principal causante de CHC. Se presenta en un gran porcentaje sobre hígados cirróticos. Es más frecuente en el género femenino con una relación 2:1 (en un 66% de los casos) a diferencia de la literatura mundial y nacional, en la que se marcaba hasta hace unos años una relación 1.5:1, con predominio en hombres. Estas observaciones se correlacionan con un estudio reciente prospectivo multicéntrico realizado en Latinoamérica, en donde la etiología por VHC represento también la etiología más frecuente con predominio del género masculino. En relación a la preponderancia en mujeres de la etiología viral, se debe a que nuestro hospital es de referencia para recibir a pacientes infectados con hepatitis por VHC o VHB; el motivo del predominio en mujeres, se debe al gran número de pacientes contagiadas por transfusión con indicación ginecológica antes de 1991; un par de años antes de la aparición de la norma oficial mexicana para la detección de anticuerpos contra el VHC.

El CHC representa la complicación final en la historia natural de las hepatopatías crónicas, se documento una historia de 34 años de evolución desde la primera evidencia de una hepatitis crónica a la aparición del CHC en

nuestra población. De los pacientes con VHC, 19 recibieron tratamiento antiviral, la mayoría no presento respuesta viral, solo dos casos lograron la respuesta viral sostenida (RVS) y sin embargo desarrollaron CHC en un promedio de 8 años. Kobayashi y colaboradores recomiendan que el seguimiento de los pacientes debe ser por al menos 10 años después de completar la RVS si bien solo presente fibrosis incipiente al inicio del tratamiento, recordemos que son hepatopatías asintomáticas que requieren de la sospecha clínica para poder encontrarlas; por lo que el seguimiento deberá ser individualizado con los mejores métodos disponibles.

El genotipo también se ha relacionado al riesgo de tener CHC y nuestros resultados coinciden con que el genotipo 1 que es el más relacionado a este tumor. Aunque esta coincidencia también puede ser debida a un número pequeño de pacientes y a la preponderancia de este genotipo en nuestro país.

Como segunda causa encontramos un gran número de cirrosis relacionadas a síndromes metabólicos no conocidos, que se encontraron en forma retrospectiva con complicaciones sistémicas en fase avanzada.

Se reconoce que el alcohol y el tabaco son factores de riesgo en cualquier tipo de tumor. Para poder relacionar al alcohol directamente como causa de la hepatopatía, se requieren de una ingesta mayor a 60 gr/semana, sin embargo se han relacionado cifras menores como co-factores importantes para desarrollar neoplasias como el CHC. En este estudio no encontramos una relación directa del alcohol como causa relacionada, estos pacientes sin importar la causa de su hepatopatía el 33 % tiene una ingesta de leve a moderada de alcohol el resto lo niega. El tabaco también se ha involucrado como co-factor importante, pero en nuestro estudio el tabaco tampoco tuvo significancia. (Grafica 2)

Un estudio latinoamericano multicéntrico reciente mostró que el 51% de los CHC se descubren como parte del escrutinio de lesiones hepáticas en pacientes con riesgo. En nuestro estudio, se encontraron poco menos de la mitad (45%) de los casos durante el tamizaje, estos pacientes se encontraban asintomáticos (tabla 3); el resto (55%) presentaba algún tipo de sintomatología lo que motivo el inicio de su estudio; en 24 pacientes el US de abdomen no evidenciaba una lesión clara, por lo que se requirió de TAC o RMN (cuadro 4).

Como queja principal o motivo de estudio, se encontró la presencia de dolor abdominal en el 20%, en segundo término la hemorragia de origen variceal de primera vez en el 9%. Ambos datos mostraron ser el dato pivote para encontrar el CHC, respecto a este dato, no existe en la literatura un antecedente sobre el porcentaje de pacientes que debutan con hemorragia variceal relacionada a la lesión hepática. (Tabla 3)

Entre otros datos se observó a la fatiga, los estigmas de hepatopatía, el edema de miembros inferiores, el dolor abdominal, la ascitis, la saciedad temprana y la pérdida de peso. (Tabla 4)

Observamos claramente que tanto en tamizaje como en pacientes que presentan síntomas, los niveles de alfa-feto-proteína son de poca utilidad, si bien la mayoría de los pacientes tiene una AFP alterada (arriba de 10ng/ml), al aumentar el punto de corte a 200 o 400 el número de pacientes disminuye significativamente (grafica 4), esto concuerda con lo publicado en otras series. La sensibilidad de la AFP disminuye al aumentar los puntos de corte; por otro lado recordemos que estos son pacientes con CHC y la mayoría tienen AFP alterada pero no en rangos referidos como diagnósticos. Respecto al USG como métodos de tamizaje y de diagnóstico, éste depende del operador y del que interpreta los resultados, que idealmente debería de ser la misma persona, esto es un sesgo de nuestro estudio ya que el médico radiológico invitado es experto y solo realizó la interpretación de manera descriptiva concluyendo como una imagen típica de CHC o no.

Se encontraron algunas variables bioquímicas como el patrón infiltrativo al hígado al momento de diagnóstico y la elevación de la DHL por arriba de lo normal, sin embargo el no tener este patrón no lo descarta.

En el 85% de los pacientes, se observó la presencia de várices esofágicas, 24 % presentó varices gástricas y un 50% gastropatía portal. La mayoría no tenía antecedente de hemorragia previa, solo 6 presentaron hemorragia variceal en el momento del diagnóstico y 34% tenían el antecedente de hipertensión portal hemorrágica previamente.

En forma muy importante, se encontró que los pacientes en los que se les realizó el diagnóstico de CHC durante el tamizaje, lograban ser candidatos a tratamientos curativos con una mejor sobrevida y menor mortalidad que los pacientes ya con manifestaciones. En ellos, los tratamientos paliativos fueron su única opción terapéutica y con menor sobrevida.

Según la cohorte de Meza Junco y colaboradores del 2006, se probó que las clasificaciones de Okuda, CLIP, BCLC, francés, japonesa y TNM no son útiles para predecir en forma independiente el pronóstico de los pacientes, únicamente la clasificación de Child, la FA y AFP demostraron ser estadísticamente útiles.

En nuestro estudio no se correlacionaron las escalas antes descritas con el pronóstico; observamos de manera grafica (grafica 5) que hay una pobre correlación entre las clasificaciones de manera individual y el aporte en la práctica clínica es nulo, inclusive la clasificación de Okuda ha sido eliminada de las guías americanas ya que se considera dentro de BCLC. La clasificación de BCLC que aunque no es útil de manera pronóstica, es de gran ayuda en estadificar de manera homogénea a los pacientes y ofrecer el tratamiento más recomendado.

Durante el estudio, no se logró establecer la causa del rechazo a algún tipo de tratamiento por algunos pacientes o porque no recibieron el mismo, sin embargo la realidad es que la mayoría de los pacientes llevan ya años de sobrevida, esto ha deteriorado su calidad de vida y por lo que muchos de ellos ya no quieren

estudios o procedimientos invasivos que deterioren aun mas su calidad de vida e inclusive ponen en riesgo la misma.

Actualmente se recomienda utilizar el método de estadificación más aceptado y útil, que en este caso es el publicado recientemente en las guías americanas del 2010, con el fin de homogeneizar a los pacientes, detectarlos a tiempo, estadificarlos y manejarlos de manera multidisciplinaria, para con ello lograr una mejor sobrevida y calidad de vida.

Los pacientes con hepatopatías crónicas mueren por diferentes complicaciones como infecciones, hemorragias, encefalopatía, entre otras; ahora el CHC es una causa frecuente de mortalidad en estos pacientes. En nuestro estudio se encontró una mortalidad hasta el 2010 del 29%, ahora bien los pacientes tratados presentaron menor mortalidad (15%) que lo que no recibieron tratamiento (39%); aquellos que recibieron tratamientos curativos no encontramos mortalidad (0%) a comparación de aquellos que recibieron tratamiento paliativo, con una mortalidad del 25%. Por lo que aquellos pacientes candidatos a tratamientos curativos deberán de tratarse ya que se demuestra un impacto en la mortalidad, la sobrevida de los pacientes tratados es hasta el momento de 15 meses (23 pacientes). De los treinta y ocho pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento, 15 ya fallecieron y los restantes presentan una sobrevida de 8 meses.

El tratamiento más utilizado fué la quimioembolización; con una sobrevida de 8 meses, pero observamos que los tratamientos combinados y la resección son los tratamientos que presentan una mejor sobrevida (25 y 33 meses respectivamente), por lo que cada caso se debe de individualizar y ofrecer de manera oportuna tratamiento curativos y en casos especiales ofrecer más de un tratamiento.

Es importante mencionar que no se evaluó la calidad de vida de estos pacientes o si los tratamientos curativos y paliativos representan también una mejoría en la calidad de vida lo cual podría ser otro motivo de estudio en estos pacientes.

Las deficiencias de nuestro estudio, son en primer término el ser un estudio retrospectivo, realizado en solo un solo hospital de referencia y en un solo servicio de este hospital sin tomar en cuenta a los servicios de cirugía general y de oncología que en algún porcentaje también manejan este tipo de pacientes.

## CONCLUSIONES

Existen características similares a las reportadas en la literatura mundial, sin embargo nuestra población muestra un predominio de mujeres mayores de 50 años con VHC en etapas variables de la enfermedad.

La mitad de los pacientes son candidatos a tratamientos curativos, los tratamientos actuales en nuestra institución demostraron disminuir la mortalidad, mejoran la sobrevida en promedio de 7 meses.

Se debe enfatizar y generalizar la práctica del tamizaje de CHC en pacientes con factores de riesgo, ya que con ello se demuestra que los pacientes pueden ser tratados en forma curativa. Para esto se requiere de personal versado en estudios de imagen de CHC, sobre todo en US de abdomen, contar con equipos adecuados, material completo; además de contar con un grupo multidisciplinario sobre CHC que conjunte a médicos con la mayor experiencia en las diferentes modalidades del tratamiento.

Una vez identificados, se recomienda adoptar un solo sistema de clasificación, como el recomendado por la AASLD, en la que se logra estatificar a los pacientes según los criterios internacionales para ofrecer la mejor opción terapéutica según cada caso.

Es imperativo impulsar el programa de trasplante hepático en nuestro hospital, ya que un gran número de pacientes son candidatos a este tratamiento que es curativo; sin embargo se tiene poco tiempo para el mismo ya que de no encontrarse oportunamente o con el simple hecho de perder el seguimiento los pacientes podrían perder esta opción terapéutica por avance de la enfermedad y requerir solo tratamientos paliativos.

Finalmente, se requiere promover una mayor investigación en el tema con el objetivo de mejorar los métodos de detección, adquirir más experiencia diagnóstica y terapéutica.

## REFERENCIAS

- 1.- Wong R and Corley D. Racial and Ethnic Variations in Hepatocellular Carcinoma Incidence within the United States. *Am J Gastroenterol* 2008;121(6):525-531
- 2.- Amarapurkar D, Han K, Lik Yuen H. et al. Application of surveillance programs for hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24:955-961
- 3.-Chen Ch, Chang T, Cheng K, et al. Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis? The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients. *Liver international* 2006;26:766-773
- 4.- El Serag H and Rudolph K. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-2576.
- 5.- Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L, et al. Hepatocellular Carcinoma. Epidemiology and clinical aspects. *Molecular Aspects of Medicine* 2008;29:130-143
- 6.- Lehman E and Wilson M. Epidemiology of hepatitis viruses among hepatocellular carcinoma cases and healthy people in Egypt: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:690-697
- 7.- Ladrón de Guevara L, Rojas-Macuil P, Sanchez-Chávez X. et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology profile from a cohort of federal employees in Mexico. *Annals of Hepatology*, 2009;8(3):212-219
- 8.- Vivas-Arceo C, Bastidas-Ramirez B, Panduro A. Hepatocellular carcinoma is rarely present in Western Mexico. *Hepatology Research* 1999;16:26-35.
- 9.- Mondragon R, Echeverria C, Gomez E. Escrutinio y manejo del enfermo con hepatocarcinoma. Curso precongreso de Gastroenterología 2006.
- 10.- Lopez-Correa E, Ridaura-Sanz C, Albores-Saavedra. Primary carcinoma of the liver in Mexican adults. *Cancer* 1968;22:678-85
- 11.- Cortes-Espinoza T, Mondragon-Sanchez R, Hurtado-Andrade H, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrosis in Mexico: a 25 year Necroscopy Review. *Hepato-Gastroenterol* 1997;44:1401-3
- 12.- Mondragon-Sanchez R, Garduño-Lopez AL, Hernandez-Castillo E, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in Mexico. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1159-62
- 13.- Mondragon SR, Ochoa CF, Ruiz MJM, et al. Carcinoma Hepatocellular. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62:43-6
- 14.-Estimación CONAPO en base a the US Bureau of Census. Current Population Survey. 2009
- 15.- Willscott E and Jonathan M, Hepatocellular Carcinoma. *Dis Mon* 2008;54:432-444.
- 16.- Alacacioglu A, Somali I, Simsek LL. et al. Epidemiology and Survival of Hepatocellular carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenter Study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38 (10):683-688
- 17.-Hayashi P and Di-Bisceglie A. The Progression of hepatitis B and C- infections to chronic liver disease and hepatocellular Carcinoma: Presentation, Diagnosis, Screening, Prevention and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:1-25

- 18.- Khan Shahid. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2001 Postgraduate course faculty. LIVER TUMORS. 44<sup>th</sup> annual meeting of the European association for the study of the liver.. The International liver congress 2009. Copenhagen, Denmark. April 22-23,2009;15(11):1301-1314
- 19.- Postgraduate course faculty. LIVER TUMORS. 44<sup>th</sup> annual meeting of the European association for the study of the liver.. The International liver congress 2009. Copenhagen, Denmark. April 22-23,2009
- 20.- Martin J and Puig J, et al. Estudio por la imagen del carcinoma hepatocelular. GH Continuada 2002; 263-277
- 21.- Bolondi L, Sofia S, Siringo S et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. Gut 2001; 48:251-259.
- 22.-Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2008;48:848-857.
- 23.- Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC, Cioni D. Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. Expert Rev Gastroenterol hepatol 2008;2:697-703.
- 24.- Bruix J, Sherman M, Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-1236.
- 25.- Kojiro M Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. Semin Liver Dis 2005;25:133-142.
- 26.- Stigliano R, Marelli L, Yu D, et al. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome = Seeding risk for percutaneous approach of HCC. Cancer Treat Rev 2007; 33:437-447.
- 27.- Lee HM, Lu DS, Krasny RM, Busuttill R, Kadell B, Lucas J. Hepatic lesion characterization in cirrhosis: significance of arterial hypervascularity on dual-phase helical CT. AJR Am J Roentgenol 1997;169:125-30.
- 28.- Bruix J and Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2005 ;42(5):1208-1236 y se actualizó con el mismo título en Hepatology 2010; July:1-25.
- 29.- Ryder S.D. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut 2003;52(Suppl III):iii1-iii8
- 30.- Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Disease 2001;5:123-44
- 31.- Llovet J, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362:1907-17
- 32.- Del Pozo A and López P. Management of Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver Dis 2007;11:305-321
- 33.-Mor E, Kasper R, Sheirner P. et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. Ann Intern Med 1998;129:643-53
- 34.- Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency Thermal Ablation vs Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Gastroenterol 2009;104:514-524
- 35.- Mondragon-Sanchez R. Tamoxifeno y hepatocarcinoma. Rev Gastroenterol Mex 1998;62:169

- 36.- Mondragon-Sanchez R, Garduño-Lopez AL, Oñate-Ocaña LF, et al. Evaluación de las formas de manejo de carcinoma hepatocelular en el instituto Nacional de Cancerologia 1990-2001. Rev Gastroenterol Mex 2001;66 (Suppl 2):25-151
- 37.- Guido N.J Stefaan H.A.J. Grading and Staging in Gastroenterology 2009. Editorial Thieme.
- 38.- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L. Survival and prognostic indicators in compensated and descompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31:468-475
- 39.- D'Amico G. Natural history of compensated cirrhosis and varices in: Boyer TD., Groszmann RJ, editors, Complications of cirrhosis: Pathogenesis, consequences and therapy. American Association for study of liver Disease; 2001.p118-123

## ANEXOS

### ANEXO 1. ETAFIFICACION TNM DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR SEGÚN EL COMITÉ Y JUNTA DE LA ASOCIACION AMERICANA <sup>32</sup>

#### American Joint Committee on Cancer TNM staging system for hepatocellular cancer

Stages for hepatocellular carcinoma

##### Tumor

T: Primary tumor

Tx: Primary tumor cannot be assessed

T0: No evidence of primary tumor

T1: Solitary tumor without vascular invasion

T2: Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors, none > 5 cm

T3: Multiple tumors > 5 cm or tumor involving major branch or portal or hepatic vein

T4: Tumor with direct invasion of adjacent organs

##### Node

N: Regional lymph nodes

Nx: Regional lymph nodes cannot be assessed

N0: No regional lymph nodes metastasis

N1: Regional Lymph node metastasis

##### Metastasis

M: Distant metastasis

Mx: Distant metastasis cannot be assessed

M0: No distant metastasis

M1: Distant metastasis

##### Staging

Stage I: T1N0M0

Stage II: T2N0M0

Stage IIIA: T3N0M0

Stage IIIB: T4N0M0

Stage IIIC: Any T, N1M0

Stage IV: Any T, any N, M1

## ANEXO 2. CLASIFICACION DE OKUDA PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR <sup>37</sup>

The three stages of the Disease used for Analysis

Stage	<u>Tumor size</u>		Ascitis		<u>Albumin</u>		<u>Bilirrubin</u>	
	>50% (+)	<50% (-)	(+)	(-)	<3g/dl (+)	>3g/dl (-)	>3mg/dl (+)	<3mg/dl (-)
I		(-)		(-)		(-)		(-)
II					1 o 2	(+)		
III					3 o 4	(+)		

Si es (+) se cuenta como cero y si es (-) se cuenta como 1

Etapas	Clasificación	Supervivencia media (meses)
I	No avanzado	12
II	Moderadamente avanzado	3
III	Muy avanzado	1

**ANEXO 3. SISTEMA DE ESTADIFICACION DEL PROGRAMA ITALIANO DEL CANCER HEPATICO (CLIP) <sup>32,37</sup>**

**The Cancer of the Liver Italian Program Investigators scoring system**

Disease characteristic	Score
Child-Pugh stage	
A	0
B	1
C	2
Tumor morphology	
Uninodular and extension <= 50%	0
Multinodular and extension <=50%	1
Massive or extension > 50%	2
Alpha-fetoprotein level	
< 400	0
>= 400	1
Portal vein thrombosis	
No	0
Yes	1

Score	Supervivencia media	Supervivencia a 1 año (%)	Supervivencia a 2 años (%)
0	36	84	65
1	22	66	45
2	9	45	17
3	7	36	12
4-6	3	9	0

## **ANEXO 4. CLASIFICACION TNM DE LOS JAPONESES**

### **Definition of tumor-node-metastasis (TNM) stages by the Liver Cancer Study Group of Japan**

#### Factors

Number of tumors: single

Tumor size:  $\leq 2$  cm

No vessel (portal vein, hepatic vein, bile duct) invasion

#### Staging definitions

T1: Fulfilling all three factors

T2: Fulfilling two factors

T3: Fulfilling one factor

T4: Fulfilling none of the factors

N: Regional

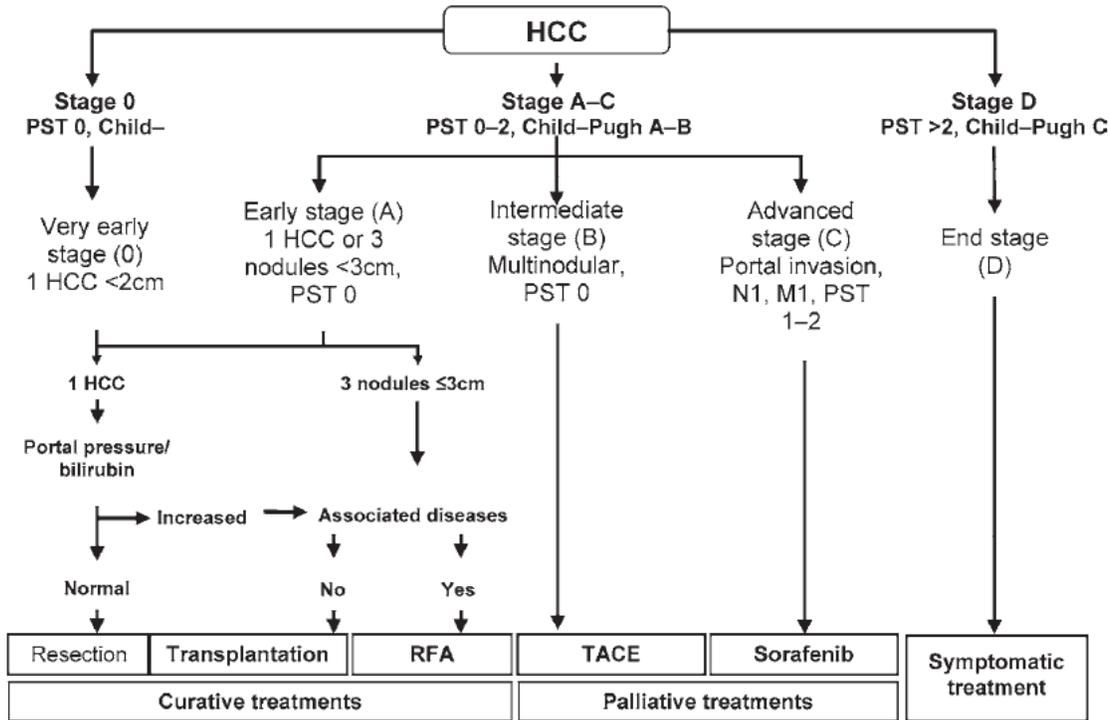
Stage I: T1N0M0

Stage II: T2N0M0

Stage III: T3N0M0

Stage IV-A: T4N0M0 or T1-4, N1M0

Stage IV-B: T1-4, N0 or N1, M1



## ANEXO 6. HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS Y COMPONENTES PRONOSTICOS <sup>38,39</sup>

### Historia Natural

Desarrollo de cirrosis → Desarrollo de complicaciones

Cirrosis compensada → Cirrosis descompensada → THO → Muerte

### Supervivencia a 1 año

Etapas 1 → No varices y No ascitis → 1%  
7%

Etapas 2 → Varices y no ascitis → 3.4%  
6.6% → Muerte a 1 año

Etapas 3 → Ascitis +/- varices → 20%  
7.6%

Etapas 4 → Sangrado +/- ascitis → 57%

**ANEXO 7. CLASIFICACION DE SEVERIDAD DE ACUERDO A CHILD-TURCOTTE-PUGH <sup>37</sup>**

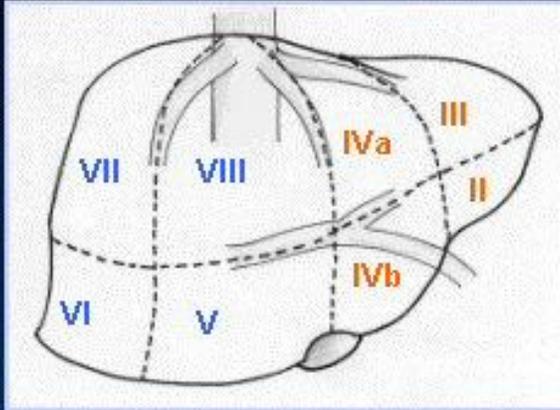
<b>Parámetros</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada a severa
Bilirrubina, mg/dl	<= 2	2-3	>3
Albumina, g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
TP/INR	1-3/<1.8	4-6/1.8-2.3	>6/>2.3
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV

Una puntuación total de 5-6 se considera grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una sobrevida del paciente al año y a los 2 años.

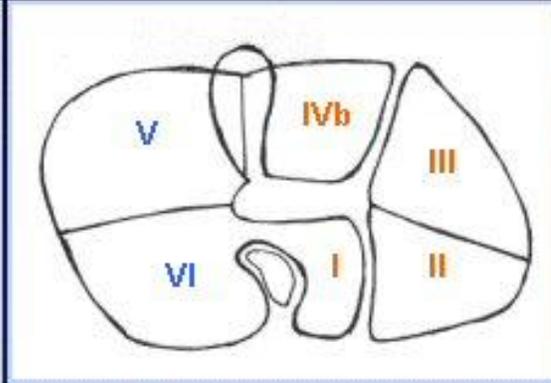
Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A	5-6	100	85
B	7-9	80	60
C	10-15	45	35

## ANEXO 8. SEGMENTOS HEPATICOS

### NUMERACIÓN SEGMENTARIA (COUINAUD)



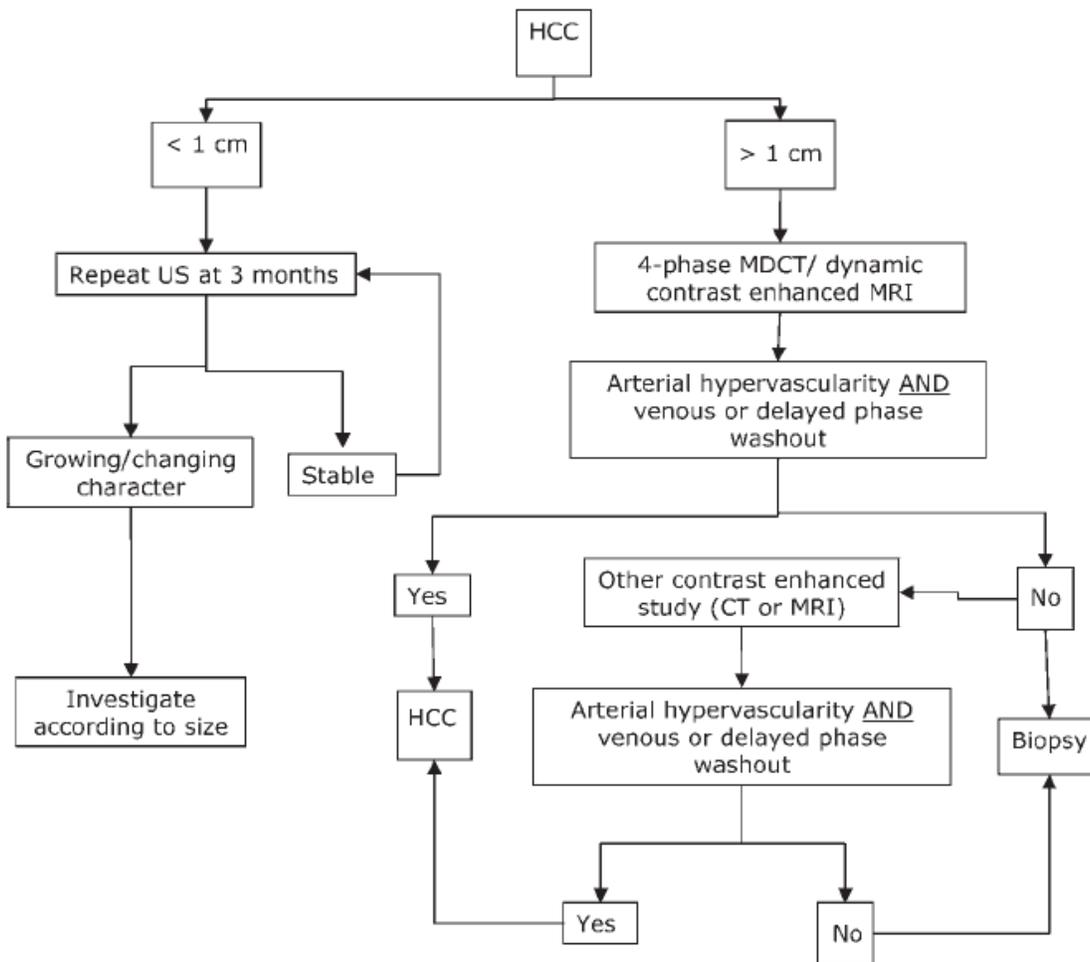
Sentido horario



Sentido antihorario

NÚMEROS ROMANOS

**ANEXO 9. Algoritmo de investigación de nodulos encontrados por US durante la vigilancia por la asociación americana para el estudio de las enfermedades hepaticas (AASLD) <sup>28</sup>**



# ANEXO 10. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PROTOCOLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

**Anexo 15**  
**SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA**  
**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PROTOCOLO CHC 2010**

Paciente No \_\_\_\_\_

**DATOS DEMOGRAFICOS Y ANTECEDEN**

Nombre \_\_\_\_\_  
 No de Afiliación \_\_\_\_\_  
 Teléfono \_\_\_\_\_  
 Ciudad \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_  
 Sexo \_\_\_\_\_  
 Presencia de cirrosis SI NO  
 Etiología de la cirrosis  
 1.- VHC 2.- VHB 3.- OH 4.- CBP 5.- HAI  
 6.- EHNA 7.- criptogénica 8.- Otra  
 Fecha Dx cirrosis \_\_\_\_\_  
 Fecha Dx CHC \_\_\_\_\_  
 Fecha Dx Hepatitis viral \_\_\_\_\_  
 Duración hepatitis (Días) \_\_\_\_\_  
 Tratamiento recibido SI NO  
 Tratamiento VHB 1 Mono 2 Doble 3 Triple  
 Respuesta SI NO  
 Tratamiento VHC 1.- Mono 2 Doble  
 RFT SI NO  
 Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_  
 DM2 SI NO  
 Dislipidemia SI NO  
 Sd hepatorenal SI NO  
 IRC SI NO  
 Transfusiones SI NO  
 Año de la primera \_\_\_\_\_  
 Cirugías previas SI NO  
 Fecha de la Primera \_\_\_\_\_  
 OH SI NO  
 Cantidad \_\_\_\_\_ gr  
 Años \_\_\_\_\_  
 Tabaquismo SI NO  
 Cantidad \_\_\_\_\_  
 Años \_\_\_\_\_  
 IT \_\_\_\_\_

Clasificación de Chevreton  
 1.- Bajo riesgo 2.- Riesgo moderado 3.- Alto riesgo  
 Sistema italiano CLIP  
 1.- 0 2.- 1 3.- 2 4.- 3 5.- 4 a 6  
 AJCC 2002 TNM  
 Etapa I II IIIA IIIB IIIC IV

**EXAMENES DE LABORATORIO**

Hemoglobina \_\_\_\_\_  
 Hematocrito \_\_\_\_\_  
 Leucocitos \_\_\_\_\_  
 Plaquetas \_\_\_\_\_  
 Tiempo de protrombina \_\_\_\_\_  
 AST \_\_\_\_\_  
 ALT \_\_\_\_\_  
 FA \_\_\_\_\_  
 GGT \_\_\_\_\_  
 DHL \_\_\_\_\_  
 BT \_\_\_\_\_  
 BD \_\_\_\_\_  
 Glucosa \_\_\_\_\_  
 Urea \_\_\_\_\_  
 Creatinina \_\_\_\_\_  
 PT \_\_\_\_\_  
 Albumina \_\_\_\_\_  
 Globulinas \_\_\_\_\_  
 IgM \_\_\_\_\_  
 IgG \_\_\_\_\_  
 Colesterol \_\_\_\_\_  
 TGS \_\_\_\_\_  
 Sodio \_\_\_\_\_  
 Potasio \_\_\_\_\_  
 Hierro \_\_\_\_\_  
 Saturación de transferrina \_\_\_\_\_  
 Ferritina \_\_\_\_\_  
 Líquido de Ascitis SI NO  
 Células \_\_\_\_\_

Localización más grande

1.- Segmento 1  
 2.- Segmento 2  
 3.- Segmento 3  
 4.- Segmento 4  
 5.- Segmento 5  
 6.- Segmento 6  
 7.- Segmento 7  
 8.- Segmento 8  
 Lesión ecogenidad  
 1.- Hiperecogénica  
 2.- Hipoecogénica  
 3.- Iso ecogénica  
 Halo periférico SI NO  
 Vascularidad SI NO  
 Homogénea SI NO  
 Heterogénea SI NO  
 Es característica (DX) SI NO

**TOMOGRAFIA Fecha \_\_\_\_\_**

Numero de lesiones 1.- UNA 2.- Dos o más  
 Lesión más grande  
 1.- Menor o igual a 1  
 2.- Menor o igual a 2  
 3.- Menor o igual a 3  
 4.- Mas de 3 a 5  
 5.- Más de 5  
 Localización más grande  
 1.- Segmento 1  
 2.- Segmento 2  
 3.- Segmento 3  
 4.- Segmento 4  
 5.- Segmento 5  
 6.- Segmento 6  
 7.- Segmento 7  
 8.- Segmento 8  
 Encapsulada SI NO

Consumo de hepatotóxicos SI NO  
 Naturistas SI NO  
 Enfermedades autoinmunes SI NO  
 Cuales \_\_\_\_\_

**MANIFESTACIONES CLINICAS**

Asintomático SI NO  
 Queja principal \_\_\_\_\_  
 Fatiga SI NO  
 Pérdida de peso SI NO  
 Ictericia SI NO  
 Ascitis SI NO  
 Grado 1.- I 2.- II, 3.- III  
 Dolor abdominal SI NO  
 Masa palpable SI NO  
 Disnea SI NO  
 Diarrea SI NO  
 Saciedad temprana SI NO  
 Dolor óseo SI NO  
 Fiebre SI NO  
 Encefalopatía hepática SI NO  
 Grado 1.- I 2.- II 3.- III 4.- IV  
 Clasificación Child  
 Puntos \_\_\_\_\_ A B C  
 Hemorragia variceal SI NO  
 Edema de extremidades SI NO  
 Estigmas de hepatopatía SI NO  
 Hepatomegalia clínica SI NO  
 Esplenomegalia clínica SI NO  
 Cirrosis hepática etapa D Amico  
 1.- I 2.- II 3.- III 4.- IV  
 ECOG performance  
 1.- 0 2.- 1 3.- 2 4.- 3 5.- 4  
 MELD score \_\_\_\_\_  
 Okuda clasificación  
 1.- I 2.- II 3.- III  
 BCLD 1.- A 2.- B 3.- C 4.- D  
 Índice de Karnofsky  
 1.- Mas o igual a 80 2.- Menos 80

% PMN \_\_\_\_\_  
 % MN \_\_\_\_\_  
 Eritrocitos \_\_\_\_\_  
 Glucosa \_\_\_\_\_  
 Proteínas \_\_\_\_\_  
 DHL \_\_\_\_\_  
 Albumina \_\_\_\_\_  
 Endoscopia SI NO  
 VE SI NO  
 VG SI NO  
 Gastropatía portal SI NO  
 EAP SI NO  
 ERGE erosivo SI NO  
 Biopsia SI NO  
 Serología SI NO  
 Ags VHB 1.- POS 2.- NEG  
 Ac VHC 1.- POS 2.- NEG  
 Genotipo 1 2 3 4  
 VIH 1.- POS 2.- NEG  
 ANA 1.- POS 2.- NEG  
 AFP más elevada \_\_\_\_\_

**ULTRASONIDO**

Fecha \_\_\_\_\_  
 Descripción 1.- Normal 2.- Hepatopatía  
 Porta \_\_\_\_\_ mm  
 Bazo \_\_\_\_\_ mm  
 Ascitis SI NO  
 Esteatosis hepática SI NO  
 Litiasis vesicular SI NO  
 Nódulos de regeneración SI NO  
 LESION  
 Numero de lesiones 1.- Una 2.- Dos o más  
 Lesión más grande  
 1.- Menor o igual a 1cm  
 2.- Menor o igual a 2 cm  
 3.- Menor o igual a 3 cm  
 4.- más de 3 a 5 cm  
 5.- más de 5 cm

Vascularizada SI NO  
 Bordes 1.- Regulares 2.- Irregulares  
 Patrón 1.- Hiperdenso fase arterial  
 2.- Isodenso portal 3.- Hipodenso lavado  
 Invasión portal SI NO  
 Metástasis SI NO  
 Sitio de metástasis \_\_\_\_\_  
 Es característica (DX) SI NO

**RESONANCIA** Fecha \_\_\_\_\_

Numero de lesiones 1.- Una 2.- Dos o más  
 Lesión más grande  
 1.- Menor o igual a 1cm 2.- Menor o igual a 2cm  
 3.- Menor o igual a 3cm 4.- Más de 3 a 5 cm  
 4.- Más de 5 cm  
 Localización más grande 1.- Seg 1 2.- Seg 2  
 3.- Seg 3 4.- Seg 4 5.- Seg 5, 6.- Seg 6,  
 7.- Seg 7 8.- Seg 8  
 Patrón 1.- Hiperintensa T2 2.- Hiperintensa  
 con gadolínico 3.- Isointenso portal 4.- hipointenso  
 Encapsulada SI NO  
 Vascularizada SI NO  
 Septos SI NO  
 Es característica (DX) SI NO

**TRATAMIENTO**

Tipo 1.- Resección, 2.- Trasplante hepático  
 3.- Percutáneo con inyección de alcohol  
 4.- Percutáneo con ablación con radiofrecuencia  
 5.- Quimioembolización  
 6.- Sorafenib  
 Fecha de Procedimiento \_\_\_\_\_  
 Cantidad de procedimientos realizados \_\_\_\_\_  
 Child al momento del tratamiento  
 Complicaciones post tratamiento SI NO  
 Tipo de complicación \_\_\_\_\_

**DEFUNCION**

SI NO  
 Fecha de defunción \_\_\_\_\_  
 Causa de defunción \_\_\_\_\_

## ANEXO 11. ABREVIATURAS

CHC	Carcinoma hepatocelular
CH	Cirrosis Hepática
VHB	Virus de Hepatitis B
VHC	Virus de Hepatitis C
AFP	Alfa- Fetoproteína
OMS	Organización Mundial de la Salud
TACE	Quimioembolización transarterial
IFN	Interferon
RVS	Respuesta viral sostenida
FNT	Factor de Necrosis tumoral
US	Ultrasonido
THO	Trasplante hepatico Ortotopico
VE	Varices esofagicas
HP	Hipertensión Portal
TAC	Tomografía computarizada
RM	Resonancia Magnetica Nuclear
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
AJCC/TNM	American Joint Committee on Cancer TNM staging system for hepatocellular cancer
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
UICC	Union international against cancer
BT	Bilirrubina total